

# 年齡變動에 따른 血漿 renin 活性的 變化

전북의대 생리학교실

曹 景 宇 · 金 善 姬

전북의대 내과학교실

姜 聲 貴

전북의대 임상병리학교실

崔 湖 烈

= Abstract =

## Influence of Aging on Plasma Renin Activity

K.W. Cho, M.D. and S.H. Kim M.D.

*Dept. of Physiol., Jeonbug Univ. Med. Sch.*

S.K. Kang M.D.

*Dept. of Internal Med., Jeonbug Univ. Med. Sch.*

H.Y. Choi M.D.

*Dept. of Clin. Pathol., Jeonbug Univ. Med. Sch.*

Influence of aging on plasma renin activity was evaluated in healthy normotensive subjects (age range 21~63 years, 413 males) devoid of cardiorenal or endocrinological problems.

The age-related decrease of plasma renin activity in the subjects between 21~28 years group and 36~42 years group was slight, but over the 43 years groups was significantly different. The age-related suppression of plasma renin activity was much more smooth and continuous all over the age ranges evaluated.

The sexual difference in plasma renin activity was noticed between the subjects of 22 years old group(34 males) and 19 years group(34 females) ( $p < 0.003$ ).

The data suggest that the age-related suppression of plasma renin activity appeared in healthy normotensive subjects should be considered in the case of evaluation of low renin essential hypertension.

## 緒 論

腎臟으로부터 유래하는 血壓上昇 物質인 renin 이 發見된 以來<sup>1)</sup>, 實驗的인 高血壓<sup>2)</sup>에서나, 임상적인 高血壓<sup>3,4)</sup>에서나 renin-angiotension-aldosterone system 은 高血壓의 病態生理學을 理解하는데 重要한 理論의 도구

가 되어왔다.

Renin 分泌에 影響을 미칠 수 있는 要因들에 關하여서는 여러 學者들의 많은 報告가 있어왔다. 年齡에 따른 血漿 renin 活性(plasma renin activity, 以下 PRA 로 略記함)의 變化는 實驗動物<sup>5~8)</sup>에 있어서나, 本態性 高血壓<sup>9~14)</sup>에 있어서나 여러 報告를 볼 수 있다. 그러나, 小兒와 成人간의 명확한 差異에 關한 報告<sup>15~18)</sup>를

除外한 正常成人에 있어서의 各 年齡간의 PRA의 差異에 關하여서는 相異한 見解가 많다. Tuck 등<sup>9)</sup>, Pedersen 등<sup>19)</sup>은 正常成人에 있어, 年齡增加에 따른 PRA의 減少現象을 發見하지 못함에 反하여, Sambhi 등<sup>20)</sup> Crane 등<sup>21)</sup>은 PRA가 年齡增加에 逆으로 比例의 傾을 밝혔으며, Weidmann 등<sup>22)</sup>, Salvetti 등<sup>23)</sup>, 崔等<sup>11)</sup>, 金等<sup>24)</sup>도 보다 더 젊은 成人과 나이는 成人간에 逆比例의 關係가 있음을 報告하였다. 正常成人에 있어서의 年齡에 따른 PRA의 變化는 보다 더 나이는 患者 年齡群에서 더 많이 發見이 되는 low renin essential hypertension<sup>9,11,12,25,26)</sup>의 理解에 重要한 意味를 갖게 될 것이다. 著者들은 이러한 생각에서 韓國人 正常成人에서 年齡에 따른 PRA의 變化有無를 보다 더 明白히 하고자 姜等<sup>27)</sup>도 지적한 바와 같이 比較的 간편한 方法을 利用하여 採血한 後 radioimmunoassay에 의하여 本實驗을 行하였다.

### 研究對象 및 方法

#### 1) 研究對象

건강진단을 위해서 1982年 7월에 全北 醫大 부속병원에 來院한 全北大學校 교직원 中心 脈管系, 腎臟·呼吸器系·內分泌系·胃腸管系 및 神經系 등에 異常이 發見되지 않은 對象 中에서 男子 379名과 全北 醫大 一學年 學生中 건강한 男子學生 34名, 그리고 全北 醫大 부속간호학교 女子學生 34名等 男子 413名, 女子 34名 總 447名을 對象으로 하였다.

#### 2) 方法

採血 당일에 음식이나 體位나, 活動에 特別한 制限을 하지 않았으며, 朝食은 禁食하였다. 採血은 午前 8時에서 9時 사이에 하였다. 항응고제는 ammonium EDTA(1.0 mg/ml of blood)를 使用하여 냉동원심분리를 하였으며, 血漿은 영하 20°C 下에 보관하였다. 諸般測定은 採血 20日以內에 완료하였다. 특히 PRA의 測定은 Haber 등<sup>28)</sup>의 方法을 變形하여 行하였는바,

1) Angiotension I Generation: 諸家들의 方法<sup>29~32)</sup>을 變形참고하여 renin substrate의 희석 및 生成된 angiotensin I의 파괴를 억제하였다. 卽 angiotensinase의 inhibitor로 EDTA(5 mm), phenylmethylsulfonyl fluoride(7.5 mM), 8-hydroxyquinoline(3.4 mM) 및 neomycin(0.4%)등을 使用하였으며, 試料 500 μl에 maleate buffer(1.5 M, PM=5.88) 50 μl 및 上記 inhibitor 30 μl를 混合하여 總 580 μl가 되게하여

37°C shaking waterbath에서 180分間 incubation 하였다.

2) Angiotensin I antibody의 製造 및 상업적인 source에서 대량 구입한 I-125 angiotensin I의 使用은 曹等<sup>33)</sup>의 方法에 依하였다.

3) Angiotensin I의 radioimmunoassay: 一般의인 方法에 따라 charcoal-dextran suspension<sup>33)</sup>을 使用하여 bound form과 free form을 분리하여 Autogamma 500 C(PACKARD)를 使用하여 그 activity를 계산하였다.

4) Sodium 및 Potassium의 測定은 flamephotometry에 依하였으며, chloride는 chloridometer를 使用하여 測定하였다.

5) Body surface area의 계산은 Dubois의 式에 依한 계산기를 使用하여 산출하였다.

6) 統計處理은 student non-paired test로 하였다.

7) 使用한 藥物: angiotensin I (Hypertensin I), 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimide hydrochloride, rabbit serum albmin, bovine serum albumin, 8-hydroxy quinoline, phenylmethylsulfonyl fluoride 등은 SIGMA 製를, Dextran T<sub>70</sub>은 Pharmacia 製를, activated charcoal은 Norit A charcoal을, Frenunds adjuvant는 Difco 製를, angiotensin I (5-isoleucine), [tyrosyl-125-I]은 New England Nuclear 製를 使用하였다.

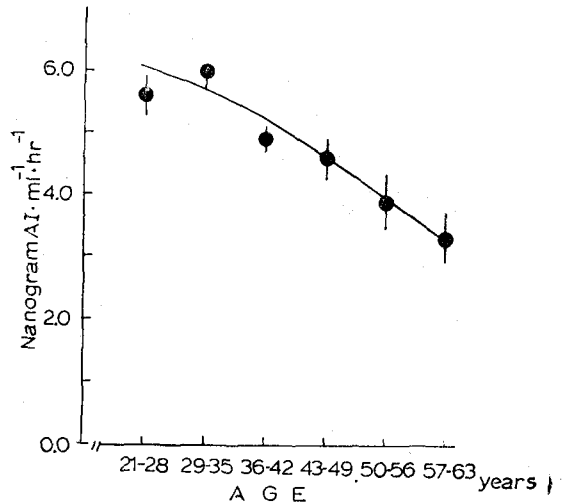


Fig. 1. Variation of plasma renin activity in healthy normotensive subjects in terms of aging. Each point is mean ± SE.: n=13~128

**Table I. Variation of Plasma Renin Activity in Adult Korean in Terms of Aging**

Age	Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	Plasma Sodium	Plasma Potassium (mEq/L of Plasma)	Plasma Chloride	P.R.A. (ngAI/ml/hr)
21~28	1.72±0.02( 82)	141.3±0.60(13)	4.55±0.08( 44)	110.3±0.48(31)	5.59±0.30( 82)
29~35	1.73±0.01( 88)	140.1±0.61(24)	4.40±0.05( 81)	111.2±0.45(58)	5.97±0.33( 89)
36~42	1.74±0.01(127)	141.4±0.40(34)	4.47±0.05(121)	121.3±0.38(88)	4.91±0.22(128)
43~49	1.72±0.02( 72)	140.2±0.56(27)	4.54±0.05( 71)	111.8±0.49(22)	4.63±0.29( 72)*
50~56	1.71±0.02( 29)	—	4.28±0.10( 27)	112.3±0.56(23)	3.87±0.44( 29)*
57~63	1.69±0.03( 13)	—	4.37±0.10( 10)	112.1±1.23( 8)	3.30±0.42( 13)*

Numerals are mean±S.E.

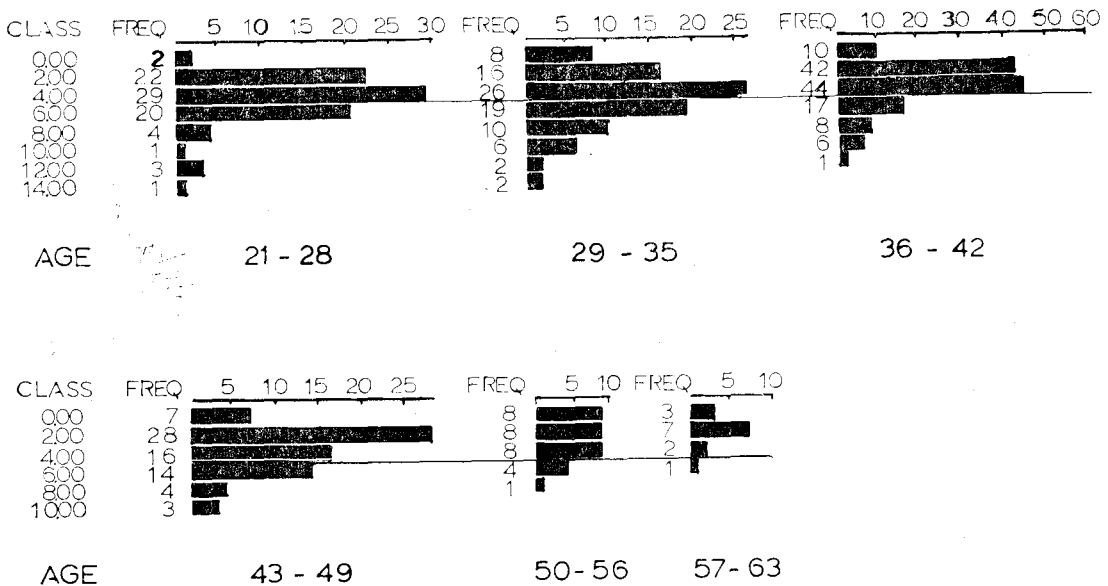
Numerals in bracket are number of subject.

\* Significantly different from group of 21~28 years.

**Table II. Sex Variation of Plasma Renin Activity in the Similar Range of Ages**

Sex	Age	Body Surface Area(m <sup>2</sup> )	Plasma Renin Activity (ngAI/ml/hr)
Male(n=34)	22.2±0.2	1.71±0.02	5.82±0.46
Female(n=34)	19.2±0.1	1.53±0.01	4.05±0.29
P-Value			<0.003

Numerals are mean±S.E.



**Fig. II. Frequency Distribution of plasma renin activity in different age groups.**

**成 績**

韓國正常成人 男子에 있어 年齡의 增加에 따른 PRA의 變化(表 1, 圖表 1)는 21세에서 35세 까지는 差

를 볼 수 없으나, 36세에서 42세에서는 有意하지는 않으나 21~28세群 보다는 낮은 値를 보이고 있다. 43세에서 63세사이에서는 21~28세 群과 比較할때 各年齡群에서 有意한 減少를 보이고 있다. 圖表 2는 各年齡群內에 있어서 PRA의 分布를 보여주고 있는바, 21

~28세群을 기준하여, 年齡의 增加에 따라 PRA의 分布가 낮은 쪽으로 移動하고 있음을 보여주고 있다. 各年齡群에 있어 電解質의 量的 差異는 發見할 수 없었다.

### 考 案

人間에게서 볼 수 있는 本態性高血壓의 研究에 가장 有用한 動物實驗의 模型은 Okamoto-Aoki의 spontaneously hypertensive rat (SHR)<sup>34)</sup>이다. 그러나 SHR에 있어 renin-angiotensin-system이 그 病態生理學에 얼마나 重要한 役割을 하는가는 많은 異論이 있다. 그 가장 큰 理由는 이 SHR에 있어 renin-angiotensin-system이 抑制되어 있기 때문이다<sup>35,36)</sup>.

그 抑制원인에 대하여 Shiono等<sup>35)</sup>은 高血壓 때문이라 하나, Gross等<sup>37)</sup>은 高血壓 그 自體란으로서 renin-angiotensin-system이 抑制될 수 없다 하였다. 曹<sup>36)</sup>은 SHR에서 볼 수 있는 抑制된 renin-angiotensin-system은 또 다른 別個의 現象일 것이라 推測하였다.

人間에게서 나타나는 本態性高血壓에 있어 low-renin群에 대한 理解는 예후와 치료에 意義를 갖게 되기 때문에<sup>25)</sup> 많은 學者들의 관심의 對象이 되고 있다. 本態性高血壓 患者中 low-renin群은 高年齡群에서 많이 發見되고 있음은 잘 알려진 事實<sup>9~11,13,25,26)</sup>이다. 高年齡群에서 많이 發見되는 low renin essential hypertension의 理解를 위해서는 年齡增加에 따른 PRA의 變化를 理解하여야 할 것이다. 20세에서 79세까지 正常成人의 연속적인 年齡群에서 有意한 變化관계를 보여준 Sambhi等<sup>20)</sup>, Crane等<sup>21)</sup> 몇몇 報告를 除外하고는 年齡에 따른 PRA의 變化에 대하여 연속적인 年齡群을 갖고 있지 못함이 一般의이었다. 이러한 點은 renin의 測定方法 및 對象의 數등에서 오는 差異일 것이며, 本實驗의 成績은 sambhi等<sup>20)</sup>의 報告와 一致하고 있다.

本成績에 나타난 韓國人의 正常成人 男子의 PRA值가 一般의으로 報告된 PRA보다 높게 나타난 것은, 外國人과의 差異에 있어서는 最小限 種族간의 差異도 포함되어 있을 것이나, 使用한 方法의 差異때문이 아닌 가 생각된다. 卽 plasma內의 renin substrate는 angiotensin I generation step에 있어 一般의으로 使用하는 buffer의 첨가로 희석이 됨으로써 limiting factor로서 作用할 수 있으며<sup>31)</sup>, 本實驗에 使用한 angiotensinase inhibitors는 가장 有效한 方法에 속하며<sup>32)</sup>, incubation시간을 180分으로 연장시킴으로서, 一般 renin RIA kit 使用時 60分으로 하여 cold-blank를 除하는데서 오는 差異等을 개선함으로써 오는 것이 아

닌가 생각된다.

韓國人正常成人의 RIA方法에 의한 현재까지 報告된 正常成人의 RIA의 범위는 평균 1.13 ng AI/ml/hr에서 3.9 ng AI/ml/hr<sup>11~13,24,26,38,39)</sup>로서, 著者들의 成績은 이보다 훨씬 높은 값을 보이고 있다. Osmond等<sup>31)</sup>은 plasma 1 volume에 buffer 0.1 volume, 2 volume으로 희석할 때에 180分의 값이 약 2倍의 PRA 差異가 있음을 報告하였다.

一般의으로 상업적인 renin RIA kit가 plasma 1 volume에 buffer 2 volume으로 희석하여 使用하는 것을 감안한다면 韓國人正常成人男子에서 얻어진 本成績은 납득할 수 있는 범위라고 생각된다. 또한 大部分의 報告들이 男女간의 差異를 감안하지 않고있음도 이러한 報告들 사이의 差異에 한 役割을 하고 있으리라 생각된다.

Pohlova等<sup>3)</sup>, 孫等<sup>13)</sup>, 朴<sup>18)</sup>, Salvetti等<sup>23)</sup>은 PRA의 性別에 따른 差異가 없다고 하였으나, Crane等<sup>21)</sup>, 金等<sup>24)</sup>은 正常成人에서 一般의으로 女性에서 PRA가 더 낮음을 보여주고 있으며, Crane等<sup>40)</sup>은 高血壓患者에서 PRA의 反應성이 女性에서 훨씬 낮음을 보여주고 있다. 孫等<sup>13)</sup>, 金等<sup>14)</sup>, 金等<sup>24)</sup>도 本態性高血壓에 있어서는 女性이 男性보다 PRA가 낮다고 報告하였다. 男女 구분없이 行한 正常成人에서의 PRA의 값의 差異가 이러한 性別間에 있을지도 모르는 差異로 因하여 나타날 가능성이 있기 때문에 이러한 문제를 解結하고자 年齡이 비슷한 男女間의 PRA값을 比較한 바 表 2에서 볼 수 있듯이 女性의 PRA가 男性의 그것에 비하여 有意한 差異가 있음을 보여주고 있다. 그러나 成人 全年齡群에 있어서도 이와같은 現象이 있는 것인지는 本成績으로는 확실히 알 수는 없겠으나, 正常成人의 PRA值를 比較함에는 有意하여야 할 要因이라 생각한다.

### 結 論

正常成人男子 및 女子, 各 413과 34名 總 447名에서 血漿 renin activity의 年齡에 따른 變化를 究明코자 變형한 radioimmunoassay方法에 依하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

- 1) 正常成人男子 21~28세群과 29~35세群의 PRA는  $5.59 \pm 0.30$  (82例平均,  $\pm$ S.E.) 및  $5.97 \pm 0.33$  (89例平均) ng AI/ml/hr로서 큰 差異가 없었으나, 36세에서 63세까지는 各 年齡群의 PRA值가 21~28세群의 그것에 비하여 年齡增加와 더불어 有意한 減少를 보였다,
- 2) 19세~22세 사이의 正常成人의 男女間에는 PRA值

가 各各 5.82±0.46(34例 평균, ±S.E), 4.05±0.29(ng AI/ml/hr 로서 男子에서 有意하게 높았다(p<0.003).

以上の 結果로부터 正常人 에게서, 年齡의 增加는 PRA의 減少를 일으키며, 또한 性別間的 差異를 보일 수 있기 때문에 low-renin essential hypertension의 구분 및 定義에 있어 年齡과 性別을 참고하는 것이 타당하리라고 推論하였다.

(本 實驗成績의 統計的處理를 도와주신 예방의학교실 박영수 교수에게 감사를 드립니다.)

### REFEERNCES

- 1) Tigerstedt, R. and P.G. Bergman: *Niere und kreislauf. Skand. Arch. Physiol.*, 8:223-271, 1898.
- 2) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzel, and W.W. Summerville: *Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med.*, 59:347-379, 1934.
- 3) Gross, F.: *Renin und hypertension, physiologische oder pathologische wirkstoffe? Klin. Wochschr.*, 36:693, 1958.
- 4) Laragh, J.M., M. Angers, W.G. Kelly and S. Lieberman: *The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensinII, and others on the secretory rate of aldosterone in man. J. Am. Med. Assoc.*, 174:234-240, 1960.
- 5) Sen, S., R.R. Smeby and F.M. Bumpus: *Renin in rats with spontaneous hypertension. Circulation Res.*, 31:876-880, 1972.
- 6) Pohlova, I. and J. Jelinek: *Components of the renin-angiotensin system in the rat during development. Pflügers Arch.*, 351:259-270, 1974.
- 7) Forman, B.H. and P.J. Murlow: *Effect of propranolol on blood pressure and plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. Circulation Res.* 35:215-221, 1974.
- 8) Hayashi M., T. Saruta, R. Nakamura, W. Kitajima and E. Kato: *Effect of aging on single nephron renin content in rats. Renal Physiol.*, 4:17-21, 1981.
- 9) Turk, M.L., G.H. Williams, J.P. Cain, J.M. Sullivan and R.G. Dluhy: *Relation of age, distolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertention. Am. J. Cardiol.* 32:637-642, 1973.
- 10) Salvetti, A., R. Pedrinelli, F. Arzilli, P. Sassano, G. Leonetti, L. Terzoli, C. Bianchini and M. Fruscio: *α-Adrenoceptors and age-dependent decrease of plasma renin activity in essential hypertension. Clin., Sci.*, 61:311s-313s, 1981.
- 11) 崔康元, 李正相, 趙普衍, 高昌舜, 李文鎬: 本態性 高血壓에서의 血漿 renin 活性에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 9(1):21-29, 1975.
- 12) 孫宜錫: 韓國人 高血壓과 動脈硬化症에 關한 研究. IV. 高血壓症에서의 血漿 renin 活性도에 關한 研究. 대한내과학회잡지, 18(9):251-325, 1975.
- 13) 孫宜錫, 李楨均, 許鳳烈, 咸駿洙, 金星潤, 金鮮宙, 李安者, 高昌舜, 崔康元: 韓國人 正常人 및 高血壓患者의 血漿 renin 活性도에 關한 研究(I). 대한의학협회지, 20(7):631-641, 1977.
- 14) 金鮮宙, 朴聖洙, 宋乘相, 孫宜錫: 本態性 高血壓患者 357例의 血漿 renin 活도에 關한 研究. 대한내과학회잡지, 23(7):562-582, 1980.
- 15) Hayduk, K., D.K., Krause, R. Huenges and V. Unbehaun: *Plasma renin concentration at delivery and during the newborn period in humans. Experientia(Basel)*, 28:1489-1490, 1972.
- 16) Kotchen, T.A., A.L. Strickland, T.W. Rice and D.R. Walters: *A study of the renin-angiotensin system in newborn infants.*, *J. Pediat.*, 80:938-946, 1972.
- 17) Stalker, H.P., N.H. Holland, J.M. Kotchen and T.A. Kotchen: *Plasma renin activity in healthy children. J. Pediat.*, 89(2): 256-258, 1976.
- 18) 朴健吉: 小兒의 年齡別 血漿 renin 活性도의 추이와 日間變動. 소아과, 21(2):18-23, 1978.
- 19) Pedersen, E.B. and H.S. Kornerup: *Renal emodynamics and plasma renin in patients with essential hypertension. Clin. Sci(Mol. Med.)*, 50:409-414, 1976.
- 20) Sambhi, M.P., M.G. Crane, and J. Genest: *Essential hypertension: New concepts about mechanisms. Ann. Int. Med*, 79:411-424,

- 1973.
- 21) Crane, M.G. and J.J. Harris: *Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. J. Lab. Clin. Med.*, 87(6):947-959, 1976.
  - 22) Weidmann, P., S. DE Myttenaere-Bursztem, M.H. Maxwell, and J. DE Lima: *Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. Kidney Int.*, 8:325-333, 1975.
  - 23) Salvetti, A., R. Pedrinelli, A. Magagna, L. Poli, P. Sassano, and F. Arzilli: *Influence of age and sodium intake on plasma renin activity of normal subjects. Nephron*, 26:189-194, 1980.
  - 24) 金聖淵, 朴承茂, 李命默, 林鍾閔, 朴炳益, 李迎雨, 高昌舜, 李聖浩: 韓國人 正常人 및 高血壓 患者의 血漿 renin 活性度에 관한 研究. *순환기*, 8(2): 59-66, 1978.
  - 25) Brunner, H.R., J.H. Laragh, L. Baer, M.A. Newton, F.T. Goodwin, L.R. Krakoff, R.H. Bard, and E.R. Buhler: *Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. New Engl. J. Med.*, 286:441-449, 1972.
  - 26) 高昌舜, 崔康元, 李弘揆, 李正相: 正常人 및 高血壓 患者에서의 renin 分泌刺戟試驗에 관한 研究. *大韓核醫學會雜誌*, 12(1):1-8, 1978.
  - 27) 姜鏡浩, 朴其緒, 劉世和, 徐舜圭: 入院 및 外來患者의 血漿 Renin 活性度 檢査方法의 檢討. *대한내과학회잡지*, 24(10):927, 1981.
  - 28) Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman and A. Purnode: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocrinol.*, 29:1349-1355, 1969.
  - 29) Sealey, J.E., J.H. Laragh, J. Gerten-Banes and R.M. Aceto: *The measurement of plasma renin activity in man. In Hypertension Manual. Ed. Laragh, J.H., New York, Yorke Medical Books, pp.621, 1973.*
  - 30) Clamage, D.M., C.S. Sanford, A.J. Vander and D.R. Mouw: *Effects of physiological stimuli on plasma renin activity in rats. Am. J. Physiol.*, 231(4):1290-1294, 1976.
  - 31) Osmond, D.H., P.A. McFadzean and K.D. Scaiff: *Renin activity by radioimmunoassay: The plasma incubation step. Clin. Biochem.*, 7:52-63, 1974.
  - 32) Ryan, M.P.: *Effect of angiotensinase inhibitors on renin assay: A cause of the lack of agreement of certain assay methods. In Proceedings of the First Scor-hypertension Conference the Renin System. New York, Mar. 7-8th, 1980, pp.23.*
  - 33) 曹景宇, 金善姬: Radioimmunassay 에 의한 微量試料의 plasma renin activity 의 測定. *全北大學校 論文集 24輯. 自然科學*, 355-359, 1982.
  - 34) Okamoto, K. and K. Aoki: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Circulation J.*, 27:2 82-293, 1963.
  - 35) Shiono, K. and H. Sokabe: *Renin-angiotensin system in spontaneously hoptensive rats. Am. J. Physiol.* 231:1295-1299, 1976.
  - 36) Cho, K.W.: *Renin-angiotensin system of spontaneously hypertensive rats in vitro. Jeonbug. Univ. Med. J.*, 3(1): 83-93, 1979.
  - 37) Gross, F., H. Brunner and M.Ziegler: *Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance. Rec. Progr. in Hormone Res.*, 21: 119-177, 1965.
  - 38) 성호경: 韓國人의 Renin-angiotensin-aldosterone 계에 미치는 sodium 섭취제한 및 potassium 투여의 영향 17(3):58-66, 1974.
  - 39) 宋政相: 韓國人 高血壓의 血漿 Reninaldosterone 變化에 관한 研究. *순환기*, 4(2):1-24, 1974.
  - 40) Crane, M.G., J.J. Harris and V.J. Johns, Jr.: *Hyporeninemic hypertension. Am. J. Med.*, 52: 457-466, 1972.