

Ethanol 이 食鹽性高血壓 誘發過程에 미치는 影響

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

金基淳·李炳熙·辛弘基

= Abstract =

Effect of Ethanol Administration on the Induction of Hypertension by Excessive Salt Ingestion in Rats

Kee Soon Kim, Pyung Hee Lee and Hong Kee Shin

Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University

Seoul, Korea

In 30 rats divided into salt, ethanol and salt plus ethanol groups, the effect of ethanol on the course of hypertension induction with the salt ingestion was studied.

The results obtained from the present study are as follows.

- 1) In salt group mean arterial blood pressure elevated to plateau (about 140 mmHg) in two weeks and the increased blood pressure was well maintained throughout entire experimental period.
- 2) By four weeks after ethanol ingestion, mean arterial blood pressure of ethanol group was slightly decreased followed thereafter by slow restoration to control value. And it was believed that decline of blood pressure observed in this case probably was not resulted from cardiac depression.
- 3) As mean arterial pressure in salt plus ethanol group remained rather low compared with that of salt group, it was suggested that ethanol may have a dose reduction effect in the course of hypertension induction by excessive salt ingestion. It was, however, not possible from the result of present study to decide that low blood pressure in this group was resulted whether from enhanced sodium excretion activity of ethanol or from effect on blood pressure of ethanol itself.

緒 論

本態性高血壓症의 成因에 관하여서는 지금까지 많은 研究가 이루어져 있으나 아직도 만족할만한 定說이 없으며, 現今에 있어서는 다만 어떤 單因子에 의한 一元說보다는 多元的 發病論이 보다 有力視되고 있는 것 같다.

1948년 Lenel 및 Katz등¹⁾이 병아리에서 처음으로 식염과잉섭취로 인한 高血壓現象이 관찰된 이래 잇따라 백쥐²⁾, 토끼³⁾, 개⁴⁾, 고양이⁵⁾등 여러 동물에서 實驗的 食鹽性 高血壓의 誘發이 可能했음이 報告되었으며, 또한 사람에 있어서도 食鹽攝取量과 本態性高血壓症 發生率 間에는 상관성이 크다는 것이 여러 研究者에 의해 報

告되고^{6,9)} 있다. 卽 一般的으로 식염을 많이 섭취하는 Bahama의 Nassau 지역의⁷⁾ 住民들에게서는 高血壓者가 많이 발견되며, 식염섭취량이 비교적 적은 Eskimo人⁷⁾들에게서는 高血壓 發生率이 적다는 것이다. 한편 Koletsky 등¹⁰⁾은 食鹽性 高血壓 群에서 血管收縮을 일으키는 物質의 存在를 증명하지 못하였다고 했으나 최근 Dahl 등¹¹⁾은 生體連結法을 쓴 實驗을 통하여 이러한 物質로서 소위 sodium-excreting hormone(SEH)이 存在할 것이라고 예언하였다. 즉 어떤 原因에 의해서든 體內的 Na의 濃度가 증가하면 SEH가 분비되는¹²⁾ 이런 경우 유전적으로 Na에 민감하게 高血壓反應을 일으키는 혈통의 쥐가 분비하는 SEH는 血管收縮能을 갖는다고 하였다. 副腎皮質 hormone의 分泌 異常으로 오는 cushing 증후군^{12,13)}이나 Addison氏病¹⁴⁾에서 血

壓의 異常이 수반된다든지, steroid 투여에¹⁵⁾ 의해서도 實驗의 高血壓이 誘發된다는 研究, 및 비록 効果는 크지 않으나 高血壓患者의 식이요법에서 식염섭취량을 극도로 제한함으로써 다소 血壓이 下降한다는 事實¹⁶⁾ 등은 모두가 體內 Na의 濃度와 血壓과의 관련성을 強力히 시사하고 있다.

이와 같이 식염의 과잉섭취가 本態性高血壓症 成因의 한 因子가 되리라는 데 대하여는 많은 學者들이 意見を 모으고 있으나 生體內 Na의 濃度增加가 血壓上昇을 일으키는 機轉에 對하여는 아직도 定見이 없는 것 같다.

한편, 우리 生活에서 그 소비량이 날로 增加하고 있다는 ethanol은 高血壓患者에게는 特別히 금기물로 되어 있음은 여러가지 이유가 있겠으나, 무엇보다 이것이 高濃度에서는 心臟機能等에 異常을 초래할 수 있을뿐 더러 대뇌제지작용의 抑制에 의한 二次性 血壓上昇作用이 있기 때문이라 믿어진다. 이러한 ethanol이 生體機能에 미치는 影響을 究명한 研究結果를 보면, 투여용량에 따라 그 作用이 相異할 뿐만 아니라 같은 용량에 있어서도 研究者에 따라 서로 相反된 結果를 주장하고 있는 例가 적지 아니하다. 多量의 ethanol섭취가 心臟組織의 손상 및 機能의 부진을 초래한다는 研究^{17~20)}는 많으며, 이러한 心臟機能의 저하때문에 二次的으로 血壓도 下降한다는 主張도 있다.

本態性高血壓의 成因이 完全히 밝혀져 있지 않은 現在에 ethanol이 高血壓 成立過程에 미치는 影響을 究명한 研究는 없으므로, 우선 식염과잉섭취에 의해 實驗의 高血壓을 誘發하는 과정에서라도 ethanol이 이에 미치는 影響을 구명하고자 本 實驗을 시도하였다.

實驗動物 및 方法

實驗動物로는 體重 200~250 gm의 豚쥐를 암수의 區別없이 사용하였으며, 총 30마리의 動物을 等分하여 ethanol群, 식염군과 ethanol 및 식염군으로 나누어 實驗하였다.

Ethanol群 : 33%의 ethanol 0.5~1.0 ml를 하루 두 번(오전, 오후)씩 urethral tubing을 통하여 식도내에 注入함으로써 1日 투여량이 體重 kg當 2.5 ml가 되게 하였다.

食鹽群 : 물대신 2%의 식염수를 30 ml 內外 公급하여 每日 食염섭취량이 體重 kg當 3gm이 되도록 하였다.

Ethanol 및 食鹽群 : 위와 같은 요령으로 식염수를 公급하며 동시에 ethanol도 투여하였다. 全 實驗에 있어서 ethanol 및 식염투여기간은 12주간이었다.

血壓測定 : 全 動物에 있어 血壓은 Friedman 및 Freed²¹⁾의 方法에 따른 間接法에 依하여 ethanol 및 식염투여전과 투여후는 每 2주마다 Grass 회사제 polygraph 상에 기록 측정하였다. 또한 매번 實驗動物의 血壓測定에 앞서 다른 動物에서 경동맥에 pressure transducer를 連結하여 간접법과 아울러 직접 血壓을 測定하여 얻은 値를 서로 비교하므로써 이 方法의 신뢰성을 확인하였다.

實驗 結果

Ethanol만을 12주간 투여한 ethanol群의 平均動脈壓의 변동은 表 1에서 보는 바와 같으며, 여기서 1st day

Table 1. Effect of ethanol administration on the mean arterial blood pressure

Rat No.	1st day	2th week	4th week	6th week	8th week	10th week	12th week
1	110	118	92	91	98	98	98
2	106	80	76	80	75	108	109
3	114	90	91	101	120	128	130
4	108	85	86	91	92	116	120
5	105	87	76	72	84	102	118
6	96	89	86	86	90	104	116
7	112	120	105	108	134	144	138
8	87	90	78	74	84	76	108
9	90	85	82	82	77	92	102
Mean	103.1	90.4	85.7	87.2	94.8	108.7	115.4
±S.E.	7.3	9.5	3.2	3.8	6.4	3.4	4.2

Table 2. Effect of excess salt ingestion on the mean arterial blood pressure

Rat No.	1st day	2nd week	4th week	6th week	8th week	10th week	12th week
21	95	120	114	122	126	120	124
22	117	144	148	147	145	142	146
23	92	128	124	120	126	134	132
24	105	121	125	134	130	138	145
25	110	138	142	135	128	130	134
26	116	130	136	136	139	145	146
27	114	139	142	137	139	152	154
28	98	144	148	155	142	142	142
29	112	139	145	138	148	134	128
30	108	141	146	139	146	136	137
Mean	106.7	134.3	137.0	136.3	136.1	137.3	138.7
±S.E.	2.8	3.2	3.6	4.5	5.3	2.6	2.8

과 함은 ethanol 투여전의 대조치를 말한다.

Ethanol 투여 4주와 6주 후에는 平均動脈壓이 대조군치(103.1±7.3 mmHg)의 83% 및 85%로 각각 下降하였다가 다시 회복이 되어 투여 10주 후에는 대조치보다 오히려 약간 上昇하고 있음을 알 수 있다. Ethanol 군 및 salt 와 함께 ethanol 을 투여한 群에서는 實驗期間中 實驗動物이 한마리씩 死亡하였다.

다음 12주간 물대신 2%의 식염수를 투여하였을 때 血壓의 변동상은 表 2와 같다.

대조군의 血壓値는 107 mmHg 인데 반해 식염투여 2주 후에는 平均動脈壓이 134 mmHg 로 上昇하여 그후 12주까지 큰 변동없이 계속 유지되어 plateau 를 이루고 있음을 볼 수 있다.

식염수공급과 동시에 ethanol 을 투여한 群의 平均動脈壓은 表 3에서 보는 바와 같이 대조치가 105 mmHg 인데 반해 투여 2주 후에는 110 mmHg 정도로서 오히려 약간 上昇하고 있으나, 4주 후에는 다시 대조치 이하로 약간 下降하고 있다. 식염 및 ethanol 투여 6주만에 平均動脈壓은 대조치로 다시 회복이 되어 그후 서서히 上昇하여 12주에는 약 120 mmHg 에 이르고 있다.

이상에서 말한 세군의 平均動脈壓의 변동상을 그림 1로 보면 그림 1과 같다.

식염수 및 ethanol 을 同時に 투여한 群에 있어서는 平均動脈壓이 식염군보다는 낮으며, ethanol 만을 투여한 群보다는 물론, 대조치보다도 上昇되어 있음을 볼 수 있다.

Table 3. Effect of ethanol plus salt ingestion on the mean arterial blood pressure

Rat No.	1st day	2nd week	4th week	6th week	8th week	10th week	12th week
11	110	116	105	110	110	120	128
12	106	92	90	116	134	136	134
13	94	82	90	110	134	136	130
14	118	128	120	120	106	112	129
15	88	86	80	90	104	96	106
16	107	112	122	94	90	98	108
17	110	118	104	112	114	108	119
18	114	120	118	115	116	122	118
19	98	116	103	106	110	110	116
Mean	105.0	109.9	103.5	108.1	112.0	115.5	119.8
±S.E.	2.6	4.9	4.9	3.2	6.9	8.2	3.3

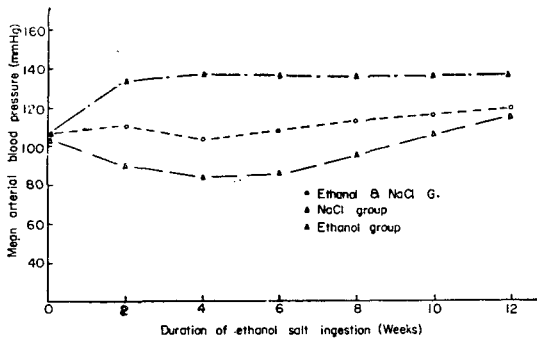


Fig. 1. Changes in mean arterial blood pressure during salt, ethanol and ethanol plus salt ingestions.

考 察

本實驗에서 體重 kg 당 每日 3 gm의 食鹽을 攝取시킨 群에서는 食鹽 투여 4주 후부터는 平均動脈壓이 현저히 上昇하여 12주까지 큰 變動없이 지속되어 거의 140 mmHg 선에 육박하였다. 과잉食鹽 투여로 쥐에서 高血壓을 誘發할 수 있음을 Sapirstein 등²²⁾에 의해 이미 報告된 바 있다. 食鹽 과잉 섭취 및 腎臟의 기능 저하로 Na의 배설능이 감소하거나 혹은 副腎皮質의 11 β -hydrolase의 活力低下로 deoxycorticosterone 등이 과잉 축적되면 體內 Na濃度가 增加하여 實驗의 高血壓이 誘發될 수 있으며, 또한 體內 Na濃度의 上昇이 血壓上昇을 일으키는 명확한 機轉에 對하여 定說이 없다함은 서론에서 이미 지적한 바이다.

Goldenberg 등²³⁾ 및 研究者들은^{23, 24)} Na는 소동맥의 交感神經系興奮에 對한 감도를 증가시킨다고 報告한데 반하여 Tobian 등²⁵⁾은 Na 이온이 소동맥에 축적되면 물도 흡수되어 血流에 對한 저항이 增加하여 血壓이 上昇하게 된다고 主張하고 있으며, 이 밖에도 몇가지 다른 可能性이²⁶⁾ 시사되고 있는 터이다.

本實驗에서 ethanol을 每日 體重 kg 당 2.5 ml를 투여한 群에서 平均動脈壓은 初期(6주까지)는 일단 下降하였다가 8주후엔 대조치로 회복되고 그후 12주까지는 다소 上昇하는 경향을 보이고 있다. 이 實驗에서 쥐에 투여한 ethanol의 양은 70 kg의 體重을 갖는 사람의 경우 25도의 소주 700 ml나 100 proof의 whisky 350ml를 마시는 것에 해당하며, 그리고 쥐에서 ethanol의 代謝率은 每時間 體重 kg 당 270 mg 정도라고 한다²⁷⁾. 한편, 短期的 대량의 ethanol 투여가 生體에 미치는 影

響으로는 심근의 손상, 心搏數의 감소, 不整脈, 心室의 收縮力減少, 血壓下降, 피부혈관의 확장 및 호흡기능의 억제등등이¹⁷⁻²⁰⁾ 알려져 있으며, 또한 급성 ethanol 중독시에는 심한 심장기능의 저하와 아울러 호흡정지가 올 뿐 아니라 hyperglycemia, hypokalemia 및 hemocentration 등의 증세도 수반된다고 한다²⁸⁾.

長期間 ethanol을 투여하여 血壓에 미치는 影響을 관찰한 研究는 흔하지 아니하다. Maines 등²⁰⁾은 쥐에게 7개월간 ethanol을 經口투여한 實驗에서 ethanol 투여 4개월부터 血壓이 下降함은 心臟機能의 저하로 인한 ethanol의 二次性 効果때문이며, 이때 外見上으로 나타나는 交感神經系의 興奮저하는 中樞神經系의 흥분성억제 및 순환 catecholamine의 감소 때문일 것이라고 說明하고 있다. 그리고 Maines 등²⁰⁾은 투여 4개월 후부터 血壓이 下降한다고 했으나 本實驗에서는 初期에 下降했다가 2개월 후부터는 회복되고 있음은 투여량의 差異에 기인하는 것으로 믿어지며, 또한 本實驗에서도 볼 수 있었던 血壓下降의 原因은 最少 심한 心臟機能의 저하로 초래된 것이라고는 믿어지지 아니한다.

食鹽공급과 함께 ethanol을 투여한 群에서는 대조치보다는 높으나 食鹽군에 비하면 平均動脈壓이 현저히 낮다는 點으로 미루어 과잉食鹽 섭취로 高血壓을 誘發하는 과정에서 ethanol은 食鹽과는 antagonistic 하게 作用한다는 結論을 내릴 수 있다. 그러나 本實驗의 結果를 면밀히 관찰하면 ethanol群과 食鹽 및 ethanol을 투여한 群간에 있어 平均動脈壓의 變動曲線의 모양이 대단히 유사함을 볼 수 있어, 本實驗의 效果만으로는 ethanol과 salt를 동시에 투여한 群에서 血壓이 그리 높지 않은 原因이 ethanol이 Na의 체외배설을 증가한 效果로 오는 salt의 dose reduction effect에 의한 것인지, 아니면 단지 ethanol 자체가 血壓에 미치는 效果에 의한 것인지는 단정하기가 어렵다 하겠다.

結 論

1. 2%食鹽수 섭취군에서는 平均動脈壓이 4주부터 현저히 上昇하여 12주까지 큰 變動없이 지속 유지되었다.

2. Ethanol만을 經口투여한 群에서 平均動脈壓은 투여 4주까지는 다소 下降하였다가 그후 점차 회복이 되는데, 이때 血壓의 下降原因은 최소 心臟機能 저하의 結果라고는 믿어지지 아니한다.

3. 食鹽수와 아울러 ethanol을 투여한 群에서 平均動脈壓은 食鹽군에 비해 相當히 낮으므로 一見하여 食鹽 과잉 섭취에 의한 實驗의 高血壓 誘發過程에 있어

ethanol은 식염과는 antagonistic 하게 作用하는듯 하다. 그러나 이것이 ethanol 자체가 血壓에 미치는 効果때문인지 혹은 ethanol이 Na 배출을 促進하는 効果에 의한 것인지는 本 實驗의 結果로는 断定키 어렵다.

REFERENCES

- 1) Lenal, R., Katz, L.N. and Rodbard, S.: *Arterial hypertension in chicken. Am. J. Physiol.* 152: 557, 1948.
- 2) Sapirstein, L.A., Brandt, W.L. and Drury, D.R.: *Production of hypertension in rat by substituting hypertonic sodium chloride solution for drinking water. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 73:82, 1950.
- 3) Fukuda, T.: *L'hypertension par Le sel chez les lapins et ses relations avec la gland surrenale. Union Med. Canada.* 80:1278, 1951.
- 4) Vogel, J.A.: *Salt-induced hypertension in the dog. Am. J. Physiol.* 210:186, 1966.
- 5) Kim, K.S.: *Effects of chronic excess salt ingestion or/and electrical stimulation of the hypothalamus on blood pressure in cats. Korean J. Physiol.* 4:47, 1970.
- 6) Sasaki, N.: *Hypertension from an epidemiological view. The Saishin-Igaku* 22:1142, 1967.
- 7) Dahl, L.K.: *Possible role of chronic excess salt consumption in pathogenesis of essential hypertension. Am. J. Cardiol.* 8:571, 1961.
- 8) Prior, I.A.M., Evans, J.G., Harvey, H.P.B., Davidson, B.H. and Lindsay, M.: *Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations. New Engl. J. Med.* 279:515, 1968.
- 9) Maddocks, I.: *Dietary factors in the genesis of hypertension in nutrition. Proceedings of the sixth international congress, Livingston, 1964.*
- 10) Koletsky, S. and Pritchard, W.H.: *Failure to demonstrate vasopressor material in salt hypertensive rats. Am. J. Physiol.* 207:152, 1964.
- 11) Dahl, L.K., Knudsen, K.D. and Iwai, J.: *Humoral transmission of hypertension: Evidence from parabiosis. Circulation Res.* 24-25 (Suppl. 1): 1-21, 1969.
- 12) Cushing, M.: *The basophil adenomas of the primary body and their clinical manifestation (primary basophilism). Bull. Johns Hopkins Hospital,* 50:137, 1932.
- 13) Oppenheimer, B.S. and Fishberg, A.M.: *The association of hypertension with suprarenal tumors. Arch. Intern. Med.* 34:631, 1924.
- 14) Cecil, R.L. and Loeb, R.F.: *Adrenal cortical insufficiency in A text-book of medicine, by W.B. Saunders Co. p. 733, 1960.*
- 15) Hill, G.S. and Heptinstall, R.E.: *Steroid-induced hypertension in the rat. A microangiographic and histologic study on the pathogenesis of hypertensive vascular and glomerular lesions. Am. J. Path.* 52:1-39, 1968.
- 16) Grollman, A., Harrison, T.R., Mason, M.F., Baxter, J., Grompton, J. and Rechsman, F.: *Sodium restriction in the diet for hypertension. J.A.M.A.* 129:533, 1945.
- 17) Loomis, T.A.: *The effect of alcohol on myocardial and respiratory function. Quart. J. Stud. Alcohol.* 13:156, 1952.
- 18) Wakim, K.G.: *The effects of ethyl alcohol on the isolated heart. Fed. Proc.* 5:109, 1946.
- 19) Evans, W.: *Alcoholic cardiomyopathy. Am. Heart J.* 61:556, 1961.
- 20) Maines, J.E. and Aldinger, E.E.: *Myocardial depression accompanying chronic consumption of alcohol. Am. Heart J.* 73:55, 1967.
- 21) Friedman, M. and Freed, S.C.: *Microphonic manometer for indirect determination of systolic blood pressure in the rat. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 70:670, 1949.
- 22) Goldenberg, M., Pines, K.L., Baldwin, E.F., Greene, D.G. and Rob, C.E.: *Hemodynamic response of man to Nepi. and Epi. and its relation to the problem of hypertension. Am. J. Med.* 5:792, 1948.
- 23) De Champlain, J. and Krakoff, L.: *Interrelationships of sodium intake, hypertension and norepinephrine storage in the rat. Circulation Res.* 24-25(suppl. 1), 1-75, 1969.
- 24) Raab, W.: *Transmembrane cationic gradient and blood pressure regulation. Am. J. Cardiol.* 4: 752, 1959.

- 25) Tobian, L.: *Relationship of Na to hypertension: In hypertension, recent advances, second Hahnemann Symposium on hypertensive disease. Philadelphia, Lea & Febiger. p. 90, 1961.*
- 26) Friedman, S.M. and Allardyce, O.B.: *Sodium and tension in an artery segment. Circulation Res. 11:84, 1962.*
- 27) Aull, J.C., Jr., Roberts, W.J. and Kinard, F.W.: *Rate of metabolism of ethanol in the rat. Am. J. Physiol. 186:380, 1956.*
- 28) Klingman, G.I. and Haag, H.B.: *Studies on severe alcohol intoxication in dogs. 1. Blood and urinary changes in lethal intoxication. Quart. J. Stud. Alcohol. 19:203, 1958.*