

高血壓에 있어서 Renin-Angiotensin系 및 總交換 나트륨에 關한 研究

서울대학교 醫科大學 內科學教室

崔康元 · 朴正植 · 李正相 · 高昌舜

=Abstract=

A Study on Renin-Angiotensin System and Total Exchangeable Sodium in Hypertension

Kang Won Choe, M.D., Jung Sik Park, M.D., Jung Sang Lee, M.D.
and Chang-Soon Koh, M.D.

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

The etiologic role of renin-angiotensin system and sodium-volume status in the pathophysiology of various forms of hypertension was investigated. Plasma renin activity (PRA) was measured by radioimmunoassay, while sodium-volume status was evaluated by the determination of total exchangeable sodium (NaE) using isotope dilution method.

The subjects consisted of 25 controls, 24 patients with essential hypertension, 22 patients with chronic renal failure (13 with hypertension, 9 without hypertension) and 14 patients with malignant hypertension.

The results were as follows:

1. An inverse correlation between NaE and PRA was noted in control subjects ($r = -0.598$, $p < 0.001$) and normal renin essential hypertension ($r = -0.551$, $p < 0.05$) and the chronic renal failure with hypertension. ($r = -0.790$, $p < 0.001$)

2. NaE increased markedly in chronic renal failure with hypertension ($66.9 \pm 8.69 \text{ mEq/kg}$ of LBM, $p < 0.001$) and the chronic renal failure without hypertension ($54.9 \pm 9.28 \text{ mEq/kg}$ of LBM, $p < 0.05$), while mild increase was noted in malignant hypertension ($51.7 \pm 6.24 \text{ mEq/kg}$ of LBM, $0.05 < p < 0.1$). NaE did not show any consistent deviation from control group in essential hypertension as a whole ($50.1 \pm 7.24 \text{ mEq}$) as well as in its renin subgroups. ($p > 0.1$)

3. Absolute value of PRA was not deviated significantly from control group ($2.53 \pm 1.416 \text{ ng/ml/hr}$) except in malignant hypertension (6.09 ± 2.042 , $p < 0.001$). But PRA was inappropriately high in relation to prevailing NaE in the chronic renal failure with hypertension (eleven of thirteen patients) and malignant hypertension (ten of fourteen patients), while PRA variation was within physiologic range in the chronic renal failure without hypertension.

4. The NaE-PRA product was markedly increased in the chronic renal failure with hypertension (514.4 ± 42.10 , $p < 0.001$) and in malignant hypertension (442.7 ± 55.03 , $p < 0.001$), while moderately increased NaE-PRA product was noted in the chronic renal failure without hypertension (402.6 ± 59.67 , $p < 0.001$).

No significant difference in NaE-PRA product was noted in essential hypertension (354.4 ± 62.38 , $p > 0.1$).

It is suggested that renin-angiotensin system plays a predominant role in the pathogenesis of

malignant hypertension and in hypertension of chronic renal failure, though sodium retention is also contributing factor.

PRA variation in essential hypertension does not appear to be associated with any consistent change in Na-volume status, suggesting the existence of another mechanism in the genesis of hypertension and PRA variation.

I. 緒 論

高血壓 및 그 合併症은 成人에서 가장 重要한 疾患의 하나로써 그 病因 및 病態生理에 對해서 지난 수십년간 많은 研究가 集中되어 왔으나 아직도 그 本體가 確實히 밝혀지지 못하고 있으며 따라서 合理的인 治療原則도 定立되지 못한 狀態에 있다.

高血壓의 發生에 있어서 食鹽의 原因의 役割은 오래전부터 주목을 받아왔으며 高血壓治療에 있어서 低鹽食餌의 降壓效果¹⁾와 食鹽負荷에 依한 高血壓의 誘發²⁾ 및 高鹽食餌를 취하는 집단에서 高血壓頻도가 높다는 사실³⁾ 등이 이를 뒷받침하는 증거가 왔다.

細胞外液量과 血液量의 主要決定因子인 Na平衡이 高血壓 發生機轉에서 중요한 것은 물론이나 그밖에 總末梢血管抵抗 내지 血管容량을 결정하는 여러 調節機轉의 관여없이 이러한 高血壓狀態가 持續될 수 없다는 사실 역시 看過할 수 없다. 왜냐하면 血壓은 窮極的으로 血管內의 有効體液量과 그 때의 血管收縮狀態의 두 要素에 依해 決定된다고 생각할 수 있기 때문이다.

前者가 주로 Na平衡에 의해 결정되는 반면, 後者는 renin-angiotensin系, 中樞 및 自律神經系 등 神經體液性因子와 自律調節機轉의 支配下에 있으며, 이에 따라 末梢血管抵抗이 決定된다⁴⁾. Na平衡 및 體液量은 食鹽攝取, aldosterone 분비 및 壓-나트륨 排泄亢進 (pressure-natriuresis) 등에 의해 조절되고, 交感神經系와 自律調節機轉의 一次의 作用이 주로 總末梢抵抗에 국한되는데 반해^{4,5)} renin-angiotensin系는 aldosterone 分泌刺激을 통한 Na-體液量調節과 angiotensin II 자체의 강력한 血管收縮作用에 의해서 血壓調節의 兩大要素에 직접적으로 관여하고 있다는 점에서 高血壓成因에 있어서도 重要한 역할을 하리라는 것은 충분히 예측할 수 있다. 실제로 原發性 aldosteronism 이나 腎血管性高血壓 및 慢性腎 不全의 高血壓 등 몇가지 二次性高血壓과 惡性高血壓에서 이러한 調節機轉의 異常이 發見되었고^{6,7)}, renin-angiotensin系의 역할이 거의 無視되었던 本態性高血壓에서도 最近 血漿 renin

活性(plasma renin activity: PRA)의 異常이 觀察되었을 뿐 아니라 이러한 PRA의 차이에 따른 臨床의 내지 生理學的 差異點과 治療에 대한 반응 및 心脈管系合併症의 相異點이 示唆됨으로써, renin-angiotensin系는 새로운 각도에서 주목의 대상이 되고 있다⁸⁻¹¹⁾. 本態性高血壓을 renin-angiotensin系의 側面에서 보면 異質的인 세가지(高, 正常, 低) renin亞型이 있으며, 이들亞型간에는 年齡^{12,13)}, 人種⁸⁾ 등의 차이 뿐 아니라 利尿劑^{9,10)}나 交感神經의 β -收容體遮斷劑 (β -receptor blockader)¹¹⁾ 및 Saralasin 등 angiotensin II의 抑制劑¹⁴⁾에 대해 相異한 反應을 나타낸다. 本態性高血壓에서의 이러한 一連의 觀察은 病態生理上 renin-angiotensin系의 本質의 關與를 示唆해주는 것이며, 合理的인 治療原則 定立의 基礎가 될 수도 있으므로 매우 重要한 問題點을 提示해 주고 있다.

물론 지금까지 高血壓의 病態生理를 밝히기 위한 여러가지 試圖가 있었으나, 아직도 異論을 좁히지 못하고 있는 것은, 위에 언급한 여러 因子의 相互作用에 依하여 複合的으로 이루어지는 高血壓을 一面的으로만 觀察한 데에도 큰 原因이 있다. 著者등은 細胞外液量의 主要決定 因子인 總交換나트륨(total exchangeable sodium NaE)와 renin-angiotensin系의 活性를 同時에 測定하여, 本態性高血壓, 惡性 및 慢性腎不全의 高血壓에서 이들의 變動樣相과 相互關係를 血壓과의 關聯下에 관찰함으로써 高血壓의 成因에 있어서 renin-angiotensin系와 Na-體液量의 役割과 意義를 분석하여 이에 보고하는 바이다.

II. 對象 및 方法

A. 對 象

1974년 7월부터 1976년 8월 사이에 서울大學校 醫科大學 附屬病院에 來院한 사람을 주로 한 총 85례를 대상으로 하였다.

1) 對照群

對照群으로는 健康한 者 및 器質的 疾患이 없는 患者 18례와 正常血壓 및 腎機能을 가지고 水分電解質代

Table 1. Some Clinical and Laboratory Data in Normotensive and Hypertensive Groups

	No. of Patients	Age(Yrs)	Sex		Blood Pressure(mmHg)			BUN (mg/dl)
			Male	Female	Systolic	Diastolic	Mean	
Control	25	36.4(21~66)*	16	9	122.0** ±7.64	78.4 ±8.00	92.4 ±7.35	—
Essential Hypertension	24	47.4(18~75)	15	9	169.8 ±16.58	113.3 ±11.00	132.1 ±11.18	15.3 ±4.46
Chronic Renal Failure with Hypertension	13	35.4(26~63)	10	3	181.5 ±14.63	120.8 ±11.87	141.0 ±10.61	121.6 ±61.32
without Hypertension	9	37.2(15~62)	6	3	135.6 ±11.30	84.4 ±11.30	101.5 ±13.25	72.8 ±43.23
Malignant Hypertension	14	40.8(16~67)	13	1	209.3 ±32.45	146.1 ±24.51	166.9 ±26.38	58.1 ±19.65

* Mean(range)

** Mean±S.D.

謝에 異常이 없는 患者 7례를 포함하여 모두 25례를 대상으로 하였다. 正常血壓의 上限은 140/90 mmHg로 하였다. 대조군의 年齡 性別 및 血壓은 Table 1과 같다.

2) 本態性高血壓

각각 다른 날에 臥位에서 세번 測定한 血壓의 평균치가 收縮期血壓 160 mmHg, 혹은 擴張期血壓 95 mmHg 이상인 환자로써, 臨床像 및 檢査成績上 二次性高血壓을 排除할 수 있었던 24례를 對象으로 하였다 (Table 1).

一般檢査外에 血清 Na, K 및 24시간 尿中の Na 排泄量을 測定하고, renogram, rapid sequence pyelography를 施行하였으며, 必要한 경우 24時間 尿中の vanilmandelic acid (VMA), 17-hydroxycorticosteroid (17-HS), 17-ketosteroid (17-KS)등을 測定하였다. 心不全, 腎不全 및 甚한 高血壓性 眼底變化 (Keith-Wagener Grade III 以上)가 있는 患者와 最近 利尿劑나 降壓劑를 使用한 患者는 除外하였다.

3) 慢性腎不全

① 高血壓을 合併한 慢性腎不全: Creatinine clearance (Ccr)가 30 ml/minute 이하이고, 血壓이 收縮期 160 mmHg, 擴張期 95 mmHg 이상인 慢性腎不全患者 13례를 對象으로 하였다 (Table 1).

病歷, 臨床所見 및 組織所見으로 판단한 原因疾患은 慢性絲絨體腎炎 7례, 糖尿病의 腎病症(Kimmelstiel-Wilson 病) 1례, 原因未詳 5례이었고, 慢性絲絨體腎炎 1례와 糖尿病의 腎病症 1례에선 腎症候群이 合併되어 있었다. 利尿劑와 降壓劑를 最近 投與받은 者는 역시 대상에서 제외하였다.

② 正常血壓狀態의 慢性 腎不全: 慢性腎不全이 있으나 高血壓이 發現되지 않은 患者 9례가 포함되어 있다 (Table 1). 病歷, 臨床 및 檢査室所見으로 판단한 原因

疾患은 慢性絲絨體腎炎 4례, 慢性腎盂腎炎 2례, 原因未詳 3례이었다.

4) 惡性高血壓

眼底所見上 高血壓性網膜炎이 Keith-Wagener Grade IV이고, 擴張期血壓 130 mmHg 이상이며 腎機能의 低下가 있는 13례를 對象으로 하였다 (Table 1). 그 中 1례는 副神經節腫에 起因되었으며, 9례에선 Ccr이 30 ml/min 이하로 甚한 腎不全의 樣相이 나타났고, 나머지 4례에선 腎機能은 比較的 維持되어 있으나 (Ccr 30ml/min 이상) 惡性高血壓의 起源이 不明하였다.

14例中 8例에서는 甚한 高血壓의 合併症의 危險예문에 利尿劑 및 降壓劑를 投與받았으나 거의 血壓이 調節되지 않은 狀態에서 檢査하였다.

B. 測定方法

1) 總交換나트륨(total exchangeable sodium; NaE)은 Cooper¹⁵⁾ 등의 方法을 若干 修正하여 使用하였다. ²²Na (Radiochemical Center Ltd, Amersham) 5 μc를 0.5% 食鹽水로 희석하여 5 ml로 만들어 靜注한 후 24時間尿를 모았다.

²²Na의 靜注 및 尿收集은 대개 오전 8時에서 9時 사이에 시작하였으며, 24時間 後 安靜臥位에서 靜脈血 8 ml를 採血하여 0.04 M EDTA-Na이 든 試驗管에 넣고, 곧 ice box에 넣어 온만한 뒤, 血漿을 分離하여 그 中 1 ml를 計測하였다.

靜注한 것과 同量의 ²²Na를 1,000 ml에 희석하여 標準溶液으로 하였으며, 標準溶液 5 ml와 尿 5 ml를 血漿 1 ml와 함께 well type scintillator로 10분간 計測하였다. 血清의 ²²Na은 flame photometer를 使用하여 측정하였고, NaE는 다음의 式에 따라 計算하였다.

이로부터 算出된 NaE는 Nicholson과 Zilva¹⁶⁾,

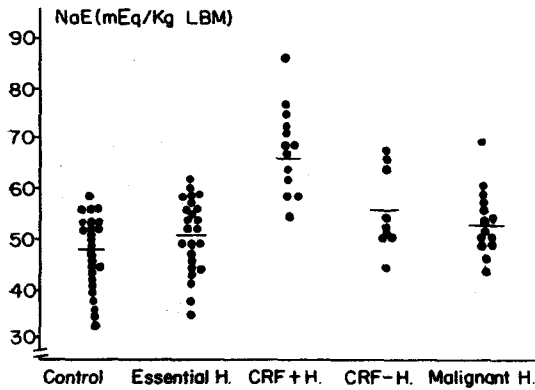


Figure 1. Total Exchangeable Sodium(NaE) in Control Subjects and in Patients with Essential Hypertension, Chronic Renal Failure and Malignant Hypertension.
 CRF+H: Chronic Renal Failure with Hypertension
 CRF-H: Chronic Renal Failure without Hypertension

Weidman¹⁷⁾의 方法에 따라 lean body mass (LBM)

$$\text{NaE(mEq)} = \frac{{}^{22}\text{Na總注射量(c/m)} - {}^{22}\text{Na尿排泄量(c/m)}}{\frac{\text{血漿內}^{22}\text{Na}(c/m) \times 1000/L}{\text{血漿內}^{23}\text{Na}(mEq/L)}}$$

kg 當의 NaE 量(mEq/kg LBM)으로 表示하였다.

H³/W(leaness index; H는 身長 meter, W는 體重 kilogram)가 正常人에서 最大值인 0.1이 되는 體重을 LBM 으로 推算하였다.

2) 血漿 renin 活性(plasma renin activity; PRA)는 Haber¹⁸⁾ 등의 方法을 利用한 Renin RIA Kit(Radioimmunoassay Kit for Angiotensin I, Dainabot)를 使用하여 測定하였다. 上述한 方法으로 얻은 血漿을 PRA 測定 時까지 -20°C에 保管하였다. 1 ml의 血漿을 37°C, pH 5.7에서 2時間 동안 孵化시켜 生成되는 angiotensin I의 量을 放射免疫測定法에 依하여 測定하고, 血漿 1 ml에서 每時間當 生成되는 angiotensin I의 量(ng/ml/hr)을 血漿 renin 活性(P.R.A)로 表示하였다. Angiotensin I의 放射免疫測定法은 著者들이 既報한 바와 같다¹⁹⁾. 本態性高血壓에서 低 renin 狀態의 基準은 著者 등이 既報한 바와 같이 24時間尿中 Na 排泄量에 따른 PRA의 nomogram을 利用하였으며 furosemide 40 mg을 靜注한 後 1時間에서 PRA가 1.0 ng/ml/hr 以下인 경우로 하였다.

Table 2. Total Exchangeable Sodium (NaE), Plasma Renin Activity (PRA) and Sodium-PRA Product in Normotensive and Hypertensive Groups

	No of Patients	NaE (mEq/kg LBM)	PRA (ng/ml/hr)	Na-PRA** Product
Control Group	25	47.4±6.89*	2.53±1.416	359.5±44.40
Essential Hypertension	24	50.1±7.24	1.86±1.539	354.4±62.38
Chronic Renal Failure with Hypertension	13	66.9±8.69	3.21±1.878	514.4±42.10
without Hypertension	9	54.9±9.28	1.80±.765	402.6±59.67
Malignant Hypertension	14	51.7±6.24	6.09±2.042	442.7±55.03

* Mean±S.D.

** NaE(mEq/kg LBM)×In PRA (ng/1/hr)

Table 3. Basal and Stimulated Renin in 5 Patients with Low Renin Essential Hypertension

Case	Name	NaE(mEq/kg)	24hr-urine Na(mEq)	PRA(ng/ml/hr)	
				Basal	Stimulated*
1	C.T.Y.	53.8	163	.3	.5
2	C.H.D.	55.3	35	.8	.9
3	L.C.K.	35.5	68	.4	.7
4	K.C.S.	48.2	139	.1	.2
5	K.N.R.	58.7	220	.1	.1

* PRA stimulated: PRA 1 hour after intravenous injection of furosemide (40mg).

III. 成 績

1) NaE

對照群 및 患者群에서의 NaE(mEq/kgLBM)은 Table 2 및 Figure 1과 같다.

對照群의 NaE(47.4±6.89 mEq/kg LBM)에 比해서 慢性腎不全患者群에서는 高血壓이 있는 群에서나 없는 群에서 모두 有意하게 增加되었다. (각각 p<0.001, 및 p<0.05) 惡性高血壓患者에서는 對照群에 比해 若干 增加되어 있었으나 그 差異는 有意치 못하였다(0.05<P<0.1).

本態性高血壓患者에선 對照群에 比해 有意한 差異가 없었으며 (p>0.1), 低 renin 患者 5例에서도 NaE가 50.3±9.17 mEq/kg 로써 正常 renin 群의 50.1±6.97 mEq/kg에 比해 NaE의 差가 없었다(p>0.1)(Table 3).

그러나 慢性腎不全時 高血壓을 合併하였던 患者에서는 高血壓이 없는 群에 比해 NaE가 有意하게 增加되어 있었다(p<0.01).

2) PRA

對照群 및 患者群에서의 PRA 値는 Figure 2 및 Table 2와 같다.

惡性高血壓에서는 對照群보다 현저히 높은 PRA를 보였고(p<0.001) 慢性腎不全의 境遇에는 高血壓이 있

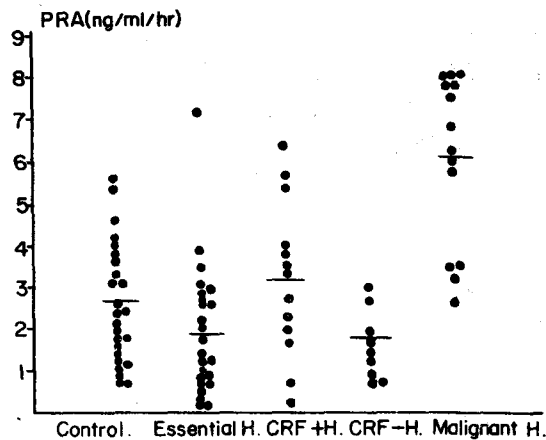


Figure 2. Plasma Renin Activity (PRA) in Control Subjects and in Patients with Essential Hypertension, Chronic Renal Failure and Malignant Hypertension.

CRF+H: Chronic Renal Failure with Hypertension
CRF-H: Chronic Renal Failure without Hypertension

진 없건, 對照群에 比해서 差異가 없었다(p<0.1).

本態性高血壓은 全體의으로는 PRA에 差가 없었으나(p>0.1), 低 renin을 나타내었던 患者군에서는 對照群이나 正常 renin 群에 比해 PRA 値가 현저히 低下되어 있었다(각각 p<0.025, 및 p<0.001).

慢性腎不全에서는 高血壓合併이 있는 群에서 血壓이 正常인 群보다 PRA가 높았으나 有意한 差는 없었다(0.05<p<0.1).

本態性高血壓 患者에서 24-時間尿中 Na 排泄量에 對한 PRA와 그에 따른 renin 亞型의 分類는 著者 등이 既報한¹²⁾ 正常 nomogram을 使用하였으며, 低 renin 群에서의 furosemide에 依한 刺戟後 PRA 値는 Table 3에 表示한 바와 같다. 即 本態性高血壓患者 24例中 5例는 24시간 尿中 Na에 對한 PRA가 異常低下되어 있으며, 1例에서는 正常보는 높은 PRA 値를 나타내었다.

3) PRA 와 NaE의 相關關係

① 對照群 및 患者群에서의 NaE-PRA의 相關關係

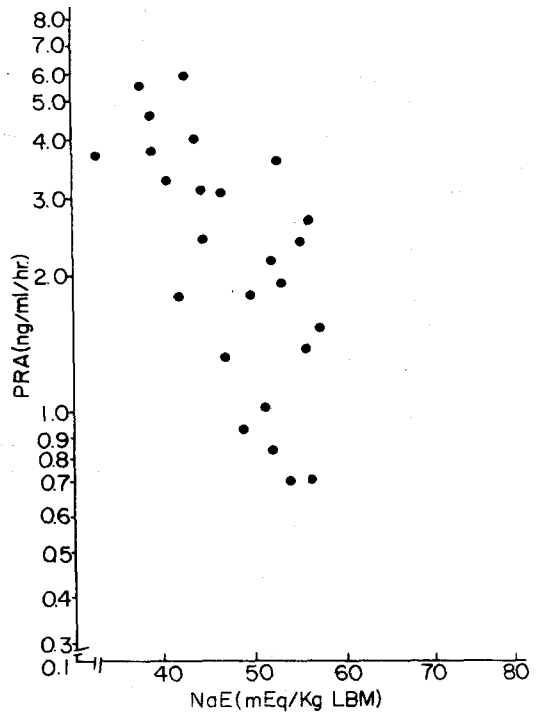


Figure 3. Relationship between Total Exchangeable Sodium (NaE) and Plasma Renin Activity in Control Subjects. (r=-.598, p<.001)

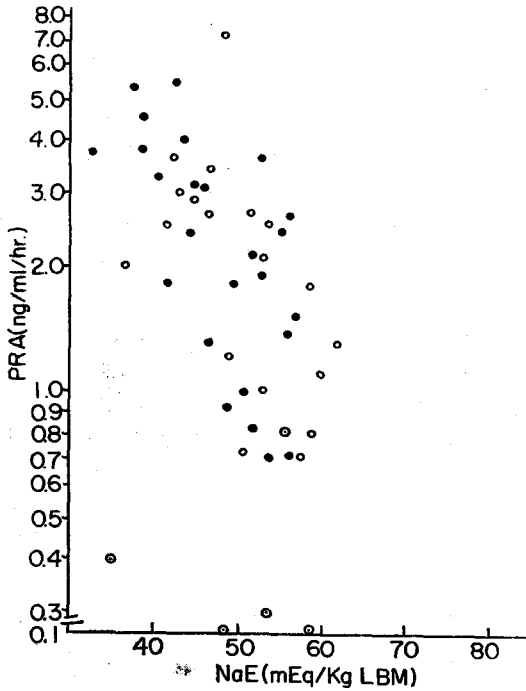


Figure 4. Relationship Between Total Exchangeable Sodium (NaE) and Plasma Renin Activity (PRA) in Patients with Essential Hypertension. Data from control subjects are also presented for comparison. ($r = -.288$, $p > .05$; for essential hypertension as a whole; $r = -.551$, $p < .05$, when low renin patients are excluded).

- Control
- Essential Hypertension
- ⊙ Low Renin Essential Hypertension

는 Figure 3, 4, 5, 6에서 보는 바와 같다. 즉 對照群 및 高血壓을 合併한 慢性腎不全에서는 NaE와 PRA 사이에 有意한 逆相關關係가 있었다(각각 $r = -0.598$ 및 -0.790 , 각각 $p < 0.001$).

本態性高群壓에서는 全體로서는 有意한 相關關係가 없었으나($r = -0.288$, $p > 0.1$), 低 renin 群 5例와 高 renin 1例를 除外하면 有意한 逆相關關係가 나타났다($r = -0.551$, $p < 0.05$).

惡性高血壓에서는 PRA와 NaE 사이에 相關關係를 볼 수 없었다($r = -0.085$, $p < 0.1$).

② 어떤 一定 NaE에 對比한 PRA 値는 本態性高血壓에 있어서는 低 renin 群에 屬하는 4例에서 異常低下되고, 1例에서는 높았으나 나머지는 대체로 對照群과 유사한 樣相을 보였다. 그러나 惡性高血壓患者에서는 一定 NaE에서 PRA의 異常增加가 있었고(14例中 10例),

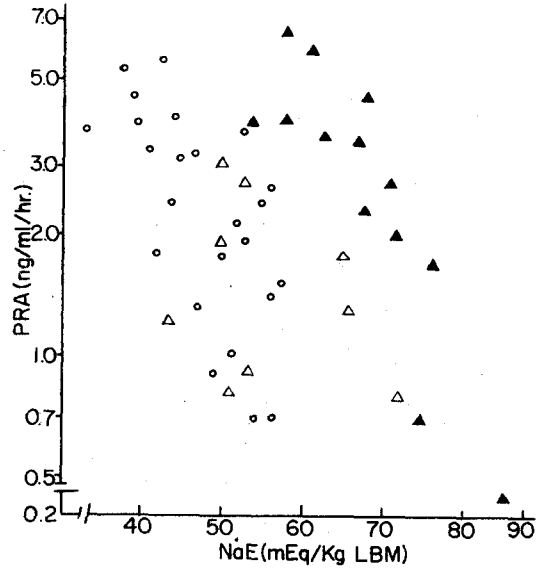


Figure 5. Relationship between Total Exchangeable Sodium (NaE) and Plasma Renin Activity (PRA) in Patients with Chronic Renal Failure. Data from control subjects are also shown for comparison. ($r = -.852$, $p < .001$ for chronic renal failure with hypertension. Otherwise no correlation).

- ▲ Chronic Renal Failure with Hypertension
- △ Chronic Renal Failure without Hypertension
- Control Subjects

4例는 正常의 上限에 屬하였다. 慢性腎不全患者에서는 高血壓合併이 있는 경우 2例를 除外하고는 正常 以上으로 증가되어 있었으나, 高血壓이 없는 경우엔 모두 대체로 정상범위에 屬하였다(Figure 3, 4, 5, 6).

4) NaE-PRA product

NaE와 PRA가 서로 逆相關關係를 보이면서 變動함으로 NaE와 PRA를 곱한 값을 비교하였다. PRA가 NaE에 대해 대체로 log-linear한 變動을 보임으로 $NaE(mEq/kg) \times \ln PRA(ng/L/hr)$ 로 계산하였다.

Table 2 및 Figure 7에서 보는 바와 같이 慢性腎不全患者에선 高血壓合併이 있거나($p < 0.001$), 없는 경우에($p < 0.001$) 모두 有意하게 증가되어 있었으나, 高血壓合併이 있는 群에서 後者보다 훨씬 높았다($p < 0.001$).

惡性高血壓의 경우에도 NaE-PRA product는 현저히 증가되어 있었으나($p < 0.001$), 本態性 高血壓에서는 NaE-PRA product가 對照群에 비해서 差異가 없었다($p > 0.1$).

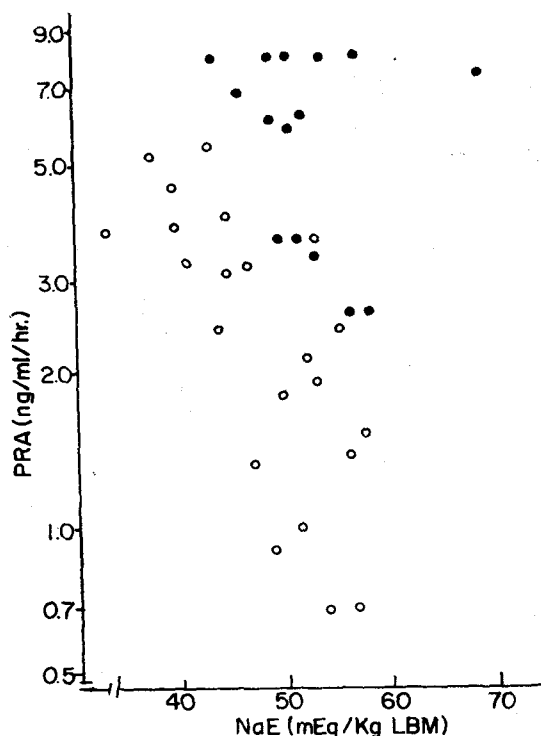


Figure 6. Relationship between Total Exchangeable Sodium (NaE) and Plasma Renin Activity (PRA) in Patients with Malignant Hypertension. Data from the control subjects are also shown for comparison ($r=.085$, $p>.1$).

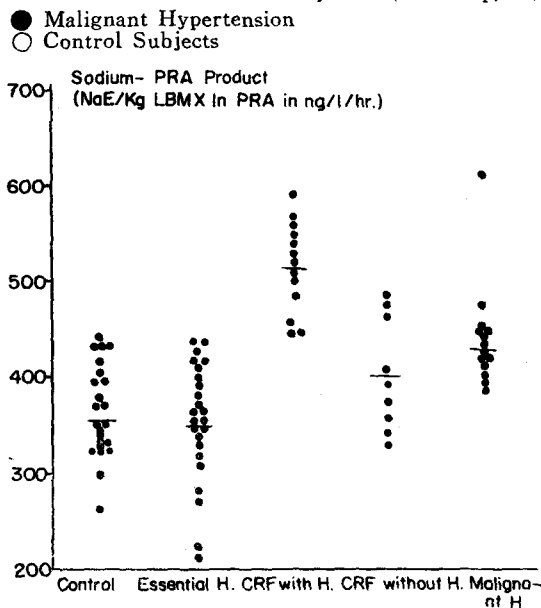


Figure 7. NaE-PRA Product in Control Subjects and in Patients with Essential Hypertension, Chronic Renal Failure and Malignant Hypertension.

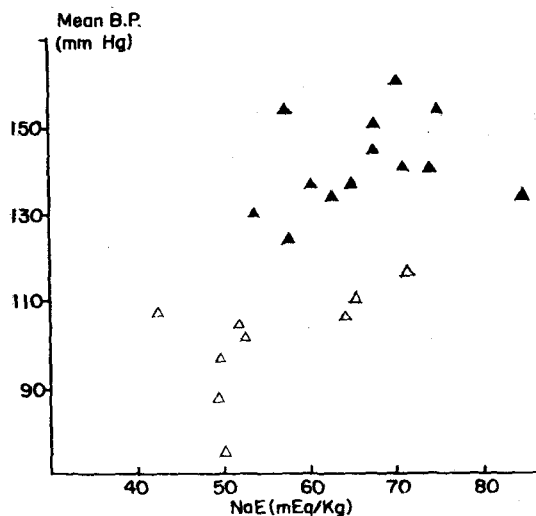


Figure 8. Relationship between Total Exchangeable Sodium (NaE) and Mean Blood Pressure in Patients with Chronic Renal Failure. ($r=.634$, $p<.001$ for chronic renal failure as a whole. Otherwise no correlation).

▲ Chronic Renal Failure with Hypertension
△ Chronic Renal Failure without Hypertension

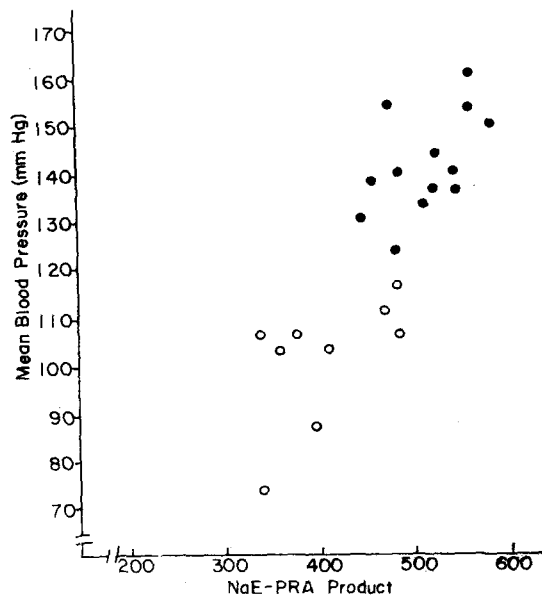


Figure 9. Relationship between NaE-PRA Product and Mean Blood Pressure in Patients with Chronic Renal Failure. ($r=.584$, $p<.05$ for chronic renal failure with hypertension; $r=.834$, $p<.001$ for chronic renal failure as a whole).

● Chronic Renal Failure with Hypertension
○ Chronic Renal Failure without Hypertension

5) NaE와 平均血壓간의 相關關係

NaE와 平均血壓(擴張期血壓+1/3脈壓)간에는 慢性腎不全患者 全體에서는 正相關關係가 認定되었으나($r=0.634, p<0.001$), 對照群이나 그 밖의 患者群에서는 有意한 相關關係가 없었다(모두 $p>0.1$)(Figure 8).

6) PRA와 平均血壓과의 相關關係

PRA와 平均血壓간에는 對照群 및 患者群에서 모두 相關關係가 나타나지 않았다(모두 $p>0.1$).

7) NaE-PRA product와 平均血壓과의 相關關係

NaE-PRA product는 高血壓을 同伴한 慢性腎不全($r=0.584, p<0.05$) 및 慢性腎不全全體($r=0.834, p<0.001$)에서 平均血壓과의 사이에 正相關關係가 있었으나, 對照群 및 餘他 患者群에서는 有意한 相關關係가 없었다(모두 $p>0.05$)(Figure 10).

8) BUN 値는 NaE, PRA 혹은 平均血壓과 相關關係가 없었다(모두 $p>0.1$).

IV. 考 按

生體內에서 血壓은 上述한 바와 같이 여러가지 複合的이고 相互聯關된 血壓調節機構의 作用에 依하여 調節되며 여기에서 細胞外液量 및 그 變化가 中心的 媒介體의 役割을 擔當하고 있다. 食鹽攝取와 腎臟의 Na 排泄에 依한 Na平衡의 變化는 細胞外液量의 變化를 招來하고 이것은 血漿 및 血液量의 變化를 통해서 心搏出量과 末梢血管抵抗의 變化에 連結되기 때문이다⁵⁾. Laragh⁴⁾가 단적으로 指摘하였듯이 血壓은 窮極的으로 血管內의 有效血漿과 血管收縮狀態에 依하여 決定된다고 볼 수 있으며, 前者는 Na平衡에 後者는 主로 神經體液性調節機構轉에 依하여 決定된다.

Na平衡은 食鹽攝取와 腎臟을 통한 Na 排泄에 依해 決定되며 여기에는 aldosterone 같은 體液性因子와 壓—나트륨排泄允進이 主要 役割을 擔當하고 있다⁵⁾. 한편 血管容量 내지 末梢血管抵抗은 自律調節機構轉과 自律神經系, 特히 交感神經系 및 renin-angiotensin系에 依하여 決定되는 것으로, 이 중 renin-angiotensin系는 angiotensin II의 強力한 血管收縮作用과 aldosterone 分泌刺戟에 依한 腎細尿管의 Na再吸收允進에 依해서 體液量을 增加시킨다⁴⁾. 血壓調節의 兩大要素에 걸친 이러한 特異한 作用樣狀에 依해서 renin-angiotensin系는 高血壓의 病因 및 病態生理의 側面에서 볼 때 極히 重要한 位置를 차지하고 있다. 따라서 細胞外液量 및 Na

平衡이 高血壓의 成因研究에 있어서 많은 關心을 끌게 된 것은 當然하다. 即 Kepner¹⁾, 등이 高血壓治療에 있어서 低鹽食餌의 降壓效果를 보고하고 또 高鹽食餌를 取하고 集團에서 高血壓頻度가 增加한다는 疫學的 證據와 함께²⁾ 人體나 實驗動物에서 食鹽負荷에 依한 高血壓發生이 확인됨으로써 高血壓에서 Na의 原因的 役割은 어느 정도 확립되었다²⁾. 또 食鹽負荷때 생기는 高血壓의 경우, 細胞外液量 및 血液量 增加가 수반되며 初期에는 心搏出量의 增加가 있음이 관찰되었다. 그러나 이러한 食鹽負荷가 언제나 高血壓을 招來하는 것은 아니며, 心搏出量의 變化나 細胞外液量의 增加도 初期에만 一過性으로 나타나고, 後期에는 오히려 總末梢抵抗의 증가만이 觀察되었다.

食鹽攝取와 高血壓發生 사이의 이러한 關係는 高血壓患者에 있어서 體液量 및 血液量의 變動樣相에 注目하게 하였다.

著者들의 實驗成績에서 보면 NaE에서 本態性高血壓患者와 對照群 사이에 差異는 發見하지 못하였으나 慢性腎不全에서는 高血壓의 有無와 無關하게 모두 현저한 NaE 증가가 있었다. 特히 高血壓이 合併된 慢性腎不全群에서는 正常血壓인 慢性腎不全群에서보다 NaE의 增加가 현저하였다. 本態性高血壓의 경우, 大部分의 다른 報告者들도 細胞外液量이나 NaE에서의 量的 變化를 發見하지 못하였다¹⁹⁾. 그러나 de Graeff²⁰⁾는 inulin 空間은 不變이나, 高血壓群에서는 오히려 NaE가 低下됨을 報告하였고, NaE 증가를 관찰한 보고도 있다²¹⁾. 그러나 本態性高血壓에 있어서 細胞外液量 및 NaE가 正常範圍에 屬하더라도 血漿量의 變化可能性을 排除할 수 없고, 실제로 血漿量의 減少를 觀察한 報告도 적지 않으며 血漿량이 적은 群과 많은 群의 두 形態가 있음을 示唆한 學者도 있다^{22, 23)}.

¹³¹I-RIHSA를 利用한 albumin의 毛細血管을 통한 流出率이 增加되는 것으로 보아 血漿量의 減少는 이러한 現象에 起因되는 것으로 생각할 수 있다.

本態性高血壓에서의 이러한 血漿量—細胞外液量 사이의 體液分布異常은 毛細血管의 靜水壓 變化뿐 아니라 靜脈張力의 增加를 포함하여 어떤 病態生理學의 特殊性和 關聯이 있을지도 모른다^{22, 23)}.

소위 “本態性高血壓”이라는 것이 어떤 同質的인 單一疾患이 아니며, 따라서 病態生理學의 으로도 多樣한 異質性을 內包하고 있으리라는 可能性은 一般的으로 認定되고 있다. Brunner 등은 PRA의 側面에서 本態性 高血壓을 低, 正常, 高 renin의 亞型으로 나누고 病態生理, 治療에 對한 反應樣相 및 心脈管系의 合併

症 頻度 등 豫後面에 있어서도 異質性을 가지고 있음을 主張하였으나⁸⁾, 이 點에 關해서는 많은 反論이 있는 것도 事實이다¹²⁾.

病態生理面에서 볼 때 여기서 問題되는 것은 所謂 低 renin 群이 原發性 aldosteronism에서와 같이 mineralocorticoid 過剩이나 其他原因으로 細胞外液量 乃至 血漿量增加로 因한 renin-angiotensin 系의 抑制에서 起因하는가 하는 點이다. 本態性高血壓의 約 1/4을 차지하는^{8,12)} 低 renin 群은 spironolactone이나 hydrochlorothiazide 등의 利尿劑에 對한 降壓反應이 기타 renin 群에 비해 보다 현저하며, 特히 spironolactone에 依한 血壓正常화가 우월하다는 點과^{9,10)} steroid 生産을 抑制하는 aminoglutethimide를 써서 特異하게 血壓이 調節된다는 點²⁴⁾ 등은 低 renin 群에서 細胞外液量의 增加를 暗示하기에 充分하다. 실제로 Woods²⁴⁾, Jose²⁵⁾ 등은 NaE 나 細胞外液量의 增加를 觀察하였으며, 低鹽食餌 때 尿中 Na 排泄과 細胞外液量의 減少가 低 renin 群에서보다 현저하였다. 著者등의 本實驗成績에서는 低 renin 群에 屬하는 5例에서 對照群이나 正常 rein 群에 비해 NaE에 아무런 差異도 發見할 수 없었다. 이것은 Schalekamp¹⁹⁾ 등의 報告와도 合致되는 所見이나 例數가 너무 적어서 어떤 結論을 내리기에 아직 未洽하다고 하겠다.

上記한 바 利尿劑 特히 spironolactone 對한 현저한 治療反應이나, steroid 生産 抑制劑에 대한 降壓反應 등의 間接的 證據外에도 低 renin 群에서의 mineralocorticoid 異常에 對한 보다 直接的인 證據를 提示한 報告도 있다. 即 Sambhi²⁶⁾ 등은 18-OH-11-deoxycorticosterone이 分泌增加를 報告하였고, Bühler²⁷⁾ 등은 血清 aldosterone 値가 PRA에 比하여 相對的으로는 異常增加되어 있음을 觀察하였다. 따라서 아직 많은 相反된 報告가 있음에도 不拘하고, 既知 혹은 未知의 mineralocorticoid의 異常이나 細胞外液量의 微細한 變動의 可能性도 完全히 排除할 수는 없다. 다만 年齡增加에 따른 PRA의 生理的인 減少²⁶⁾와 低 renin의 頻도가 高齡이 될수록 增加되는 것으로 보아^{12,13)} 老化나 혹은 그와 關聯된 交感神經系活性的 低下 등과 보다 關聯이 있는 것으로 생각된다.

著者등의 實驗成績에서는 低 renin 群 이외의 本態性 高血壓患者에서도 NaE의 異常은 發見되지 않았으며, renin-angiotensin 系에서도 PRA의 異常低下 5例와 異常增加 1例만이 있었고, 血壓과 NaE 및 PRA, 혹은 NaE-PRA product 간에 뚜렷한 相關關係를 나타내지 않았다. 이것은 一見 本態性高血壓에서 大部分의 경우

(위에 言及한 低 renin 群을 別途로 하더라도) NaE 나 renin-angiotensin 系가 本質的으로 關與하지 않는다는 事實을 立證하는 것처럼 보인다. 그러나 高 renin 群에서는 勿論 正常 renin 群에서도 propranolol 같은 β -收容體遮斷劑를 써서 血壓調節이 잘 되며¹¹⁾ angiotensin II의 억제제인 Saralasin을 써서 降壓효과가 나타나는 것으로 보아¹⁴⁾ renin-angiotensin 系가 반드시 無關하다고 斷言할 수 없을 것 같다. 또한 血壓增加自體가 生理的으로는 feed-back mechanism에 依하여 renin-angiotensin 系를 抑制하기 때문에 이 경우의 소위 正常 PRA는 血壓과의 關係에서 볼 때는 오히려 相對的으로는 높은 PRA를 意味할 수도 있기 때문이다⁴⁾.

한편 惡性高血壓에서의 renin-angiotensin-aldosterone 系의 活性增加는 일찍부터 알려져 있었으며¹¹⁾ 이것은 renin-angiotensin-aldosterone 系가 Na貯溜와 強力한 血管收縮作用을 同時에 가지고 있다는 事實을 생각할 때 病態生理學的으로 매우 흥미있는 所見이다.

著者등의 成績에 依하면 PRA는 모든 다른 高血壓群보다 현저히 上昇되어 있었으며, NaE도 增加되는 傾向을 보였다. 惡性高血壓에서 PRA增加가 絕對的인 것은 아니나, 大部分의 경우 PRA增加가 觀察되며 實驗的인 惡性 Goldblatt 腎을 만드는 경우 甚한 renin 증가와 hyperaldosteronism이 發生하고 renin과 aldosterone을 同時에 投與하면 惡性高血壓에서 보는 血管損傷이 招來되는 것으로 보아²⁸⁾ renin-angiotensin-aldosterone 系의 病態生理學的 役割은 疑心할 나위가 없다 하겠다. 即 어떤 腎損傷에 依하여 誘發된 腎血流量減少는 renin-angiotensin-aldosterone 系를 活性化하며, angiotensin II의 증가에 依한 甚한 血管收縮과 aldosterone 증가에 起因한 體液貯溜가 同時에 發生함으로써 原發性 aldosteronism에서는 볼 수 없는 甚한 血管損傷과 高血壓의 惡循環을 誘發한다. Renin-angiotensin-aldosterone 系의 病因의 役割에 대한 보다 直接的인 證據는 兩側腎除去 後 血壓이 調節된다는 點과^{29,30)} propranolol¹¹⁾과 Saralasin¹⁴⁾에 對한 降壓反應이 特異하게 나타나며, 이러한 降壓反應은 PRA 値와 平行하게 變化한다는 點이다. 惡性高血壓에서는 甚한 血管收縮과 壓—나트륨 排泄亢進 등으로 體液增加는 다른 二次性 aldosteronism에서와 같이 현저하지는 않으며⁴⁾ 著者등의 成績에 나타난 바와 같이 NaE에 비해 甚히 增加된 PRA가 血壓上昇에 있어서 보다 主導的 役割을 하는 것으로 생각된다.

上述한 本態性高血壓이나 惡性高血壓에서와는 달리 慢性腎不全에서의 NaE, PRA 및 血壓과의 關係는 보

다 복합적인 樣相을 띄고 있다. 著者の 成績에서는 慢性腎不全群에서는 對照群에 비해 NaE가 현저히 증가되어 있고, 그 中에서도 高血壓合併이 있는 群은 正常血壓群보다도 더욱 현저한 NaE 증가를 나타내었다. 그러나 PRA의 絕對値는 對照群에 비해 兩群 모두 差異가 없었다. 또 慢性腎不全에서 高血壓群과 正常血壓群의 PRA를 比較해 보면 前者에서 상당히 높았으나 統計的 有意水準에는 未達하였다. 이러한 사실은 NaE와 平均血壓間에 有意한 正相關關係가 있다는 事實과 함께 慢性腎不全에서는 血壓이 주로 NaE에만 關係되고 renin-angiotensin系는 별다른 役割을 하지 않고 있는 것을 暗示하는 것처럼 보인다. 실제로 de Planque³¹⁾, 및 Vertes³²⁾등을 위시하여 많은 연구자들이 慢性腎不全의 高血壓이 NaE, 體漿量 및 血液量의 增加와 關聯된 것을 觀察하였으며, 心搏出量의 增加가 高血壓의 重要한 原因임을 주장하였다. 또 末期尿毒症患者에서 透析에 依하여 剩餘體液을 除去해 주면 大部分의 患者에서 血壓이 調節된다는 事實 등은 NaE와 高血壓間의 因果關係를 肯定하기에 充分하다^{31, 32)} de Planque³¹⁾ 등은 慢性腎不全에서 NaE와 血壓間에 正相關關係를 報告하였으며, 또 實驗의으로도 慢性腎不全에 보다 類似한 病態生理學的 變化를 보이는 one-kidney model에서는 初期를 除外하고는 PRA 증가가 없이 오히려 抑制되어 있고, NaE 및 血漿量과 血壓사이의 正相關關係가 나타나는 것으로 보아 NaE의 高血壓發生에 있어서의 原因的 役割은 더욱 確固한 듯 보인다^{33, 35)}.

그러나 透析에 依한 體液除去만으로는 高血壓調節이 언제나 可能한 것은 아니고, 어떤 경우에는 透析中 細胞外液除去에 따라 오히려 血壓이 逆說의으로 上昇하며, 이때 兩側腎切除로 高血壓이 矯正됨이 觀察되었고^{29, 30, 34)}, 또 切除한 腎組織의 renin含量이 현저히 增加되어 있음이 發見되었다³³⁾.

이러한 事實로부터 Vertes³²⁾는 PRA値가 正常이고 透析에 依한 體液除去로 血壓調節이 可能한 慢性腎不全의 高血壓을 “salt-water dependent”型, 또 PRA値가 증가되어 있으며 體液除去만은 血壓調節이 안되고, 兩側腎切除를 要하는 高血壓을 “renin dependent”型으로 각각 命名하였다. Gavras³⁵⁾ 등은 初期엔 renin 依存 상태인 two kidney model에서 病經過에 따른 Na代謝의 變化에 따라 Na 依存型으로의 移行을 관찰하였다.

Kim³⁴⁾ 등은 慢性腎不全의 心搏出量增加는 主로 貧血과 이로 因한 脈搏數增加에 起因한 것이며, 高血壓發現 與否는 단지 總末梢抵抗의 增加與否에 달려 있음을 證明하였다. Kim 등은 또한 腎切除後에는 手術前과

같은 NaE를 가진 狀態에서도 正常血壓을 維持한다는 點 등을 들어 腎臟의 存在와 關聯된 昇壓要因의 存在를 示唆하였다. 그러나 本實體成績이나 상기한 여러 觀察成績에서 나타난 것 처럼 PRA의 絕對値는 大部分 正常과 확연히 區別되지 않는다. 이것은 renin-angiotensin系 自體가 Na平衡과 細胞外液量의 狀態에 따라 變化하기 때문에 PRA의 絕對値만으로는 renin-angiotensin系 活性的 正確한 評價가 困難하기 때문이다.

NaE와 PRA 간에는 Figure 3, 4, 5에서와 같은 逆相關關係가 있으며, 이러한 關係는 正常人이나 正常 renin群의 本態性高血壓 및 慢性腎不全患者에서도 維持되고 있는 것으로 생각된다. 따라서 renin-angiotensin系 活性的 異常與否는 그것이 生理的 變動範圍에서 벗어나느냐의 與否에 달려 있다고 하겠다. 이것은 換言하면 어떤 NaE水準에서 PRA가 正常範圍에 屬하는지 與否가 關鍵이 된다고 할 수 있다. 이러한 觀點에서 보면 本態性高血壓에선 低 renin群이나 高 renin群에 屬하는 5例만이 PRA의 異常値를 보이는데 反해 高血壓을 合併한 慢性腎不全이나 惡性高血壓에서는 거의 全例에서 NaE에 비해 PRA値가 生理的 範圍以上으로 異常增加를 보이고 있음이 明白해 진다. 이와 反對로 高血壓이 없는 慢性腎不全에서는 NaE 증가가 있으면서도 PRA는 거의 전부 生理的範圍內에서 變動하고 있음을 알 수 있다. 따라서 慢性腎不全의 高血壓은 NaE의 增加뿐 아니라, NaE에 對한 PRA의 相對的 增加에도 큰 原因이 있음을 알 수 있다. 이것은 Davies³⁶⁾, Weidmann¹⁶⁾ 등의 觀察과도 一致하는 것으로써 特別前者는 血液透析이나 兩側腎除去 後에 高血壓이 調節되는 경우, 이러한 NaE와 PRA사이의 異常이 消失됨을 觀察하였다. 反對로 血壓이 正常化하지 않는 경우엔 이러한 異常이 그대로 持續되었다.

慢性腎不全의 高血壓에서 NaE 내지 細胞外液量, 血漿量과 血壓間의 相關關係와 PRA値와 血壓間의 相關關係는 서로 相反되고 때로는 서로 矛盾되는 報告도 적지 않으나, 이것은 NaE-體液量과 renin-angiotensin系 사이에 存在하는 相互間의 逆關係에 起因한 것 같다. 即 或者是 Na 體液量과 血壓間의 正相關關係를³¹⁾, 또 或者是 PRA와 血壓사이의 正相關關係를 報告하였다³⁷⁾. PRA와 NaE가 모두 血壓에 正相關關係를 가지고 있음을 觀察한 사람도 있으며¹⁷⁾, Leenen³⁸⁾ 등은 PRA와 血壓間에 오히려 逆相關關係를 報告하였다.

PRA와 NaE가 서로 逆相關關係에 있으면서 또 各各 그 自體로서는 血壓을 上昇시키기 때문에 NaE PRA를 別個로 分離하여 보는 것 보다는 NaE×PRA

의 product가血壓과의關聯에서 볼 때 보다適切한指標가 될 수 있을 것이다. NaE-PRA product를 가지고分析하면 Figure 2와 Figure 7에서 보듯이慢性腎不全과對照群 사이에 더욱 확실한 구분이 가능하고血壓과의相關關係도 보다緊密해지는 것을 알 수 있다.

그러나 이와 관련하여 특히注目되는 것은 Na平衡에 따른昇壓感受性的差異이다. Deheneffe³⁹⁾ 등은無腎(anephric)狀態에서 각각의 Na平衡에 있어서의angiotensin II 농도에 따른平均血壓의變化를觀察하였다. 即 Na充足狀態에서는 Na缺乏狀態에 比해서 같은水準의 angiotensin II에 대해서 항상血壓이 높으며, 各 Na-體液量 狀態에 있어서는 angiotensin II와 平均血壓 사이에 正相關關係가 있음을觀察하였고, 慢性腎不全이나 惡性高血壓에서 類似的한 所見을 관찰하였다.

Na 缺乏狀態에서의 angiotensin에 대한昇壓感受性的低下와 Na充足狀態에서의感受性上昇은 Ames⁴⁰⁾ 등 여러 사람에 의해 확인되었다. 그러나所謂二次性aldosteronism에서와 같이內因性으로 renin-angiotensin-aldosterone 系의 活性이 增加된 경우에는 Na貯溜에도不拘하고 angiotensin에 대한昇壓反應은 오히려 甚히 低下되며⁴¹⁾, 이에 反해 angiotensin II의 收容體에 對한 親和力 및 昇壓感受性是 腎性高血壓 등에서 현저한 增加를 보였다⁴²⁾. 따라서 腎性高血壓에 있어서는 PRA의 相對的 增加와 陽性 Na平衡에 따른 angiotensin 昇壓感受性 乃至 受容體親和力の 증가로 因하여 絕對值로는 매우 낮은 PRA에서로 renin-angiotensin 系의 活性이 高血壓發生에 至大한 役割을 할 수 있을 것이다.

또하나 renin-angiotensin 系와 Na-體液量 狀態를 高血壓의 病態生理와 關聯하여 理解하는데 重要な 것은 自律神經系와의 關係이다. 交感神經刺戟이 renin 分泌刺戟에 있어서 重要的 것은 이미 확인되었고⁴³⁾, 여러 形態의 高血壓에서 交感神經系活性에 變化가 온다는 事實 등은 兩者 사이의 相互關係를 말해 주는 것이다. 특히 Na 負荷 때는 交感神經의 norepinephrin 저장量이 감소하고⁴⁴⁾, 神經傳導는 促進되며, 食鹽制限 때는 norepinephrine의 昇壓效果가 減少되는 것으로 보아⁴⁵⁾, Na平衡은 直接 혹은 renin-angiotensin 系를 통하여 간접적으로 自律神經, 특히 交感神經系의 活性에 影響을 준다.

끝으로 Na-體液量 狀態와 이것이 上述한 神經體液性 因子의 直接關與 없이 高血壓을 誘發시킬 수 있는 機轉에 대해서 생각해보면 陽性 Na平衡으로 招來된 細

胞外液量 및 有効血液量的 增加는 靜脈의 filling pressure 증가, 心搏出量的 증가로 因한 組織의 관류과잉과 이로 因한 自律調節의 誘發, 血管收縮 및 이에 따른 末梢抵抗의 增大 등을 가져온다⁴⁶⁾. 그러나 腎機能이 正常인 경우에는 壓-나트륨 排泄亢進에 依해 剩餘體液은 除去되고 이에 따라 末梢抵抗 및血壓은 正常으로 維持된다⁴⁷⁾ 따라서 이러한 腎臟의 Na-體液量的 調節機轉에 異常이 없는 限 高血壓은 유지될 수 없으며 反對로 모든 高血壓에는 이러한 調節機轉의 異常이 있음이 추측된다⁴⁸⁾.

실제로 實驗的 및 臨床的 高血壓에서 Na平衡과血壓 사이에 存在하는 腎機能曲線에 異常이 있으며, 이러한 狀態下에서는 末梢抵抗增加와血壓上昇을 代價로 해서만 새로운 Na平衡이 維持될 수 있다. 高血壓이 維持되는 最終通路인 末梢血管의 抵抗增大는 이와 같이 自律調節 및 壓-나트륨 排泄亢進 機轉의 異常에 依해서도 維持될 수 있으며, Tobian⁴⁹⁾ 등이 示唆한 이른바 動脈壁의 "Water-logging" 등도 高血壓維持에 寄與하는 要素가 될 수 있을 것이다.

이러한 觀點에서 본다면 本態性高血壓은 (아직 解剖學的으로는 確認할 수 없으나) 腎臟의 어떤 機能上的 異常을 비롯한 기타 여러 原因에 依해서 유발된 體液貯溜나 Na 平衡에 이상을 招來하고 이것이 自律調節機轉에 依한 末梢抵抗의 增加를 가져와 高血壓이 發生하고 이러한 高血壓 狀態에서 새로운 Na 平衡이 유지되며, renin-angiotensin 系와 自律神經系의 역할은 副隨的인 것에 불과할 지도 모른다. 왜냐하면 本觀察成績 및 여러 研究者들의 觀察에서도 本態性高血壓에 있어서 Na-高液量 狀態의 明確한 異常이 證明되지 못하였고, 高血壓 維持期에 나타나는 末梢抵抗의 增大亦是 renin-angiotensin 系나 自律神經系의 活性變化로써도 滿足스럽게 說明할 수 없기 때문이다.

이에 反해 慢性腎不全이나 惡性高血壓의 경우에는 Na貯溜와 昇壓感受性的 增加 및 相對的인 PRA 異常 증가가 高血壓發生에 있어 主導的 役割을 擔當하는 것으로 생각할 수 있을 것이다.

V. 結 論

著者 등은 對照群 25例 및 本態性高血壓患者 24例, 高血壓을 合併한 慢性腎不全患者 13例, 正常血壓인 慢性腎不全患者 9例, 惡性高血壓患者 14例 總 85例에 대하여 總交換나트륨(total exchangeable sodium: NaE)과 血漿 renin 活性值(plasma renin activity: PRA)를 測定하고, 이를 血壓과의 關係에서 관찰하여

다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 對照群에 있어서 NaE는 47.4 ± 6.89 mEq/kg LBM 이었고 PRA는 2.53 ± 1.428 ng/ml/hr 였으며 兩者 사이에는 有意한 逆相關關係가 있었다($\gamma = -0.598$, $p < 0.001$). 그러나 NaE, PRA 및 NaE-PRA product 와 平均 血壓간에는 有意한 相關關係가 없었다.

2) 慢性腎不全에서는 NaE가 高血壓合併이 있는 群에서나 (66.9 ± 8.69 mEq/kg LBM), 正常血壓群에서 (54.9 ± 9.28 mEq/kg LBM) 모두 增加되어 있었으나 (각각 $p < 0.001$, $p < 0.05$), 前者는 後者보다 NaE 증가가 더 현저하였다.

PRA 値만을 보면 兩者사이나 對照群과의 사이에 有意한 差異가 發見되지 못하였다($p > 0.05$). 그러나 高血壓合併이 있는 慢性腎不全群에서는 2例를 除外하고는 거의 모두 NaE에 대한 PRA 値가 對照群에 比해서 異常增加되어 있었고, 反面에 正常血壓인 慢性腎不全患者에선 NaE에 대한 PRA는 正常範圍에 屬하였다. NaE와 PRA 간에는 有意한 逆相關關係가 있었으며($\gamma = -0.790$, $p < 0.001$), NaE-PRA product는 대조군의 359.5 ± 44.40 에 比해서 514.4 ± 42.10 및 402.6 ± 59.67 로써 兩群 모두 현저한 增加를 보였으나 ($p < 0.001$), 高血壓群에서는 正常血壓群보다 현저히 증가된 NaE-PRA product를 나타내었다.

平均血壓은 NaE 및 NaE-PRA product에 대한 有意한 正相關關係를 보였으나($\gamma = 0.834$, $p < 0.001$) PRA는 血壓과 相關關係가 없었다.

따라서 慢性腎不全에서의 高血壓은 NaE의 增加 및 NaE에 對한 PRA의 相對的 增加가 同時에 作用함으로써 發生하며, 여기에 NaE 증가에 따른 renin-angiotensin 系에 대한 昇壓感受性이 上昇의으로 作用하여 發生한다고 생각된다.

3) 本態性高血壓에서 NaE는 50.1 ± 7.24 mEq/kg 로써 對照群에 比하여 차이가 없었으며, 低 renin 群 5例에서도 50.3 ± 9.17 mEq/kg 로써 正常 renin 群에 比해 차이가 없었다. PRA는 全般的으로는 1.86 ± 1.539 ng/ml/hr 로써 對照群에 比해 차이가 없었으나 NaE에 比해 異常低下를 보인 例가 4例 異常增加된 것이 1例 있었다.

NaE-PRA product도 正常範圍에 있었고, 正常 renin 군에서는 NaE와 PRA 사이에 逆相關關係가 있었다($\gamma = -0.551$, $p < 0.05$).

NaE, PRA 및 NaE-PRA product와 平均血壓 사이에는 相關關係가 없었다. 따라서 本態性高血壓에서는 NaE의 變動은 없으며, PRA의 異常低下나 上昇도 NaE나 體液量에 關聯되기 보다는 오히려 renin 분

泌機轉自體의 異常에 起因되는 것으로 생각된다.

4) 惡性高血壓에서는 NaE가 51.7 ± 6.24 mEq/kg LBM으로써 증가되는 경향이 있으나($0.05 < p < 0.1$), NaE에 대한 PRA의 甚한 異常增加가 있는 것으로 보아 高血壓發生의 主要原因은 angiotensin의 血管收縮作用에 起因하는 것으로 보이나, NaE-PRA의 현저한 상승이 있는 點으로 보아 NaE, PRA 및 兩者의 相互作用이 모두 關聯이 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kempner, W.: *Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Amer. J. Med.* 4:545, 1948.
- 2) 金道鎮: 食鹽과 高血壓과의 關係에 對한 實驗的 研究 大韓內科學會雜誌. 6:329, 1963.
- 3) Dahl, L.K. and Löve, R.A.: *Etiological role of sodium chloride intake in essential hypertension in humans. J.A.M.A.* 164:397, 1957.
- 4) Laragh, J.H.: *Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension. The use of renin and aldosterone profiles. Amer. J. Med.* 55:261, 1973.
- 5) Guyton, A.C., Coleman, T.G., Cowley, A.W. Jr., Scheel, K.W., Manning, R.D. Jr, and Norman, R.A.: *Arterial pressure regulation: Overriding dominancy of kidneys in long-term regulation and in hypertension. Amer. J. Med.* 52:584, 1972.
- 6) Dustan H.P., Tarazi, R.C. and Frohlich E.D.: *Functional correlates of plasma renin activity in hypertensive patients. Circulation* 41:555, 1970.
- 7) Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, V., Deming, Q.R., Kelly, W.G., and Lieberman, S.: *Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. J. Clin. Invest.* 39: 1091, 1960.
- 8) Brunner, H.R., Laragh, J.H., Baer, L., Newton, M.A., Goodwin, F.T., Karkoff, L.R. and Bühler, F.R.: *Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke, New Engl. J. Med.* 286:441, 1972.
- 9) Spark, R.F. and Melby, J.C.: *Hypertension*

- and low plasma renin activity: Presumptive evidence for mineralocorticoid excess. *Ann. Intern. Med.* 75:831, 1971.
- 10) Carey, R.M., Douglas, J.G., Schweikert, J.R. and Liddle, G.W.: *The syndrome of essential hypertension and suppressed PRA. Normalization of blood pressure with spironolactone.* *Arch. Intern. Med.* 13:849, 1972.
- 11) Bühler, F.R., Laragh, J.E., Vaughan, E.D., Brunner, H.R., Gavras, H. and Baer, L.: *Anti-hypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension.* *Amer. J. Cardiol.* 32:511, 1975.
- 12) 崔康元, 李正相, 趙普衍, 高昌舜, 李文鎬: 本態性高血壓에서 血漿 renin 活性에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 9:21, 1975.
- 13) Tuck, M.L., Williams, G.H., Cain, J.P., Sullivan, J.M. and Dluhy, R.G.: *Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertension.* *Amer. J. Cardiol.* 32:637, 1973.
- 14) Streeten, D.H.P., Anderson, G.H. and Dalakos, T.G.: *Angiotensin blockade: Its clinical significance.* *Amer. J. Med.* 60:817, 1976.
- 15) Cooper, J.A.D., Radin, N.S. and Borden, C.: *A new technic for simultaneous estimation of total body water and total exchangeable body sodium using radioactive tracers.* *J. Lab. Clin. Med.* 52:129, 1958.
- 16) Nicholson, J.P. and Zilva, J.F.: *Body constituents and functions in relation to height and weight.* *Clin. Sci.* 27L97, 1964.
- 17) Weidmann, P., Beretta-Picolic., Steffen, F., Blumberg, A. and Reubi, F.C.: *Hypertension in terminal renal failure.* *Kid. Int* 19:294, 1976.
- 18) Haber, E., Koerner, T., Page, L.B., Kliman, B. and Purnode, A.: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects.* *J. Clin. Endocr.* 29:1349, 1969.
- 19) Schalekamp, M.A., Lebel, M., Beevers, D.G., Fraser, R., Kolsters, G. and Birkenhager, W. H.: *Body fluid volume in low-renin hypertension.* *Lancet.* 11:310, 1974.
- 20) De Graeff, J.: *Inulin space and total exchangeable sodium in patients with essential hypertension.* *Acta Med. Scand.* 156:338, 1956.
- 21) Hansen, J.: *Blood volume and exchangeable sodium in essential hypertension.* *Acta. Med. Scand.* 184:517, 1968.
- 22) Parving, H.H., Gyntelberg, F.: *Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension.* *Circ. Res.* 32:643, 1973.
- 23) Tarazi, R.C.: *Hemodynamic role of extracellular fluid in hypertension.* *Circ. Res.* 38 (Supp. 2):73, 1976.
- 24) Woods, J.W., Liddle, G.W., Stant, F.G., Michelakis, A.M. and Brill, A.B.: *Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin.* *Arch. Intern. Med.* 123:366, 1969.
- 25) Jose, A., Crout, J.R., and Kaplan, N.M.: *Suppressed plasma renin activity in essential hypertension: Role of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system.* *Ann. Intern. Med.* 72:9, 1970.
- 26) Sambhi, M.P., Crane, M.G. and Genest, J.: *Essential hypertension: New concepts about mechanisms.* *Ann. Intern. Med.* 79:411, 1973.
- 27) Bühler, F.R., Laragh, J.H., Sealey, J.E. and Brunner, H.R.: *Plasma aldosterone-renin interrelationships in various forms of essential hypertension. Studies using a rapid assay of plasma aldosterone.* *Hypertension manual, Ed. by Laragh J.H., Dunn-Donnelley Publishing Co. New York, 1974. p. 353.*
- 28) Masson, G.M.C., Mikasa, A. and Yasuda, H.: *Experimental vascular disease elicited by aldosterone and renin.* *Endocrinol. ogy.* 71:505, 1962.

- 29) Lazarus, J.M., Hampers, C.L., Bennet, A.H. and Vandam, L.D.: *Urgent bilaterel nephrectomy for severe hypertension. Ann. Intern Med.* 76:733, 1972.
- 30) Onesti, G., Schwartz, C., Ramirez, O.: *Bilateral nephrectomy for control of hypertension in uremia. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* 14:301, 1968.
- 31) De Planque, B.A., Mulder, E., and Dorhaut Mees, E.J.: *The Behaviour of blood and extracellular volume in hypertensive patients with renal insufficiency. Acta Med. Scand.* 186:75, 1969.
- 32) Vertes, V. Canglans, J.L., Berman, L.B.: *Hypertension in end-stage renal disease. New Engl. J. Med.* 280:978, 1969.
- 33) Tobian, L., Coffee, K., and McCrea, P.: *Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldbact hypertension. Amer. J. Physiol.* 217:458, 1969.
- 34) Kim, K.E., Onesti, G. and Schwartz, C.D.: *Hemodynamics of hypertension in uremia. Kid. Int'l* 7(Suppl. II):155, 1975.
- 35) Gavras, H. Brunner, H.R., Thurston, H., and Laragh, J.H.: *Reciprocation of renin dependency with sodium volume dependency in renovascular hypertension. Science* 188:1316, 1975.
- 36) Davies, D.L., Schlalekamp, M.A., Beevers, D. G., Brown, J. J., Briggs, J.D., Lever, A.F., Medina, A.M., Morton, J.J., Robertson, J.I.S., Tree, M.: *Abnormal relation between exchangeable sodium and renin-angiotensin system in malignant hypertension and in hypertension with chronic renal failure. Lancet* 1:683, 1973.
- 37) Verniory, A., Potvliege, P., Van Geertruyden, J.J., Vereerstraeten, P., Kinnaert, P., Staroukine, M. and Toussaint, C.: *Renin and control of arterial blood pressure during terminal renal failure treated by haemodialysis and by transplantation. Clin. Sci.* 42:685, 1972.
- 38) Leenen, F.H., Galla, S.J., Redmond, D.P., Vagnucci, A.H., McDonald, R.H. Jr, and Shapiro, A.P.: *Relationships of renin-angiotensin-aldosterone system and sodium balance to blood pressure regulation in chronic renal failure of polycystic kidney disease. Metabolism.* 24:5 1975.
- 39) Deheneffe, J., Cuesta, V., Briggs, D., Brown, J.J., Fraser, R., Lever, A.F., Morton, J.J., Robertson, I.S. and Tree, M.: *Response of aldosterone and blood pressure to angiotensin II infusion in anephric man. Effect of sodium deprivation. Circ. Res.* 39:183, 1976.
- 40) Ames, R.P., Borkowski, A.F., Sinciski, A.M., and Laragh, J.H.: *Prolonged infusion of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and cirrhosis with ascites. J. Clin. Invest.* 44:1171, 1965.
- 41) Johnston, C.J. and Jose, A.D.: *Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hyperaldosteronism. J. Clin. Invest.* 42:1411, 1963.
- 42) Brunner, H.R., Chang, P., Wallach, R., Sealey, J.E. and Laragh, J.H.: *Angiotensin II vascular receptors: Their avidity in relationship to sodium balance, autonomic nervous system and hypertension. J. Clin. Invest.* 51:58, 1972.
- 43) Davis, J.O.: *The control of renin release. Amer. J. Med.* 55:333, 1973.
- 44) De Champlain, J., Krakoff, L.R., Axelrod, J.: *Relationship between sodium intake and norepinephrine storage during the development of experimental hypertension. Circ. Res.* 23:479, 1968.
- 45) Raab, W., Humphreys, R.J., Makous, N., De Grandpre, R. and Gige, W.: *Pressor effects of epinephrine, norepinephrine and deoxycorticosterone acetate weakened by sodium withdrawal, Circulation* 6:373, 1952.
- 46) Tobian, L.: *Hypertension and the kidney. Arch. Intern. Med.* 133:959, 1974.