

# 본태성고혈압의 병인에서 신장의 역할

인제대학교 의과대학 내과학교실

고 행 일

## Role of the Kidney in Pathogenesis of Primary Hypertension

Haengil Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

### 서 론

### Resetting of Pressure Natriuresis

본태성고혈압의 병인론은 아직도 뚜렷하게 밝혀진 것은 없지만 원인이 밝혀진 2차성 고혈압을 제외한 모든 고혈압에 대한 병인이므로 이것을 구명하는데도 아직도 많은 학설이 있다 하겠다. 혈압을 구성하는데 체액량이 중요하며 이 체액량의 조절에 신장이 결정적인 역할을 함으로써 본태성 고혈압에서의 근본적인 가정인 신장에서의 나트륨 및 수분 배설의 유전적인 결함에 관여하는 여러 현상들을 신장을 중심으로 기술코자 한다(Fig. 1).

정상인에서 혈압이 증가하면 신장에서의 나트륨 및 수분의 배설이 증가하여 체액량의 감소를 일으켜 혈압을 정상으로 유지하려고 하는 pressure-natriuresis 현상을 보인다(Fig. 2, 3). 그러나 본태성고혈압에서는 혈압의 증가에 따른 나트륨이나 수분의 배설량이 정상인보다 낮으며 결과적으로는 정상인과 같은량의 수분을 배설하려면 더욱 높은 혈압을 유지하여야 한다. 이의 증거로 인간이나 동물실험에서 볼 수 있는데 Dahl salt resistant

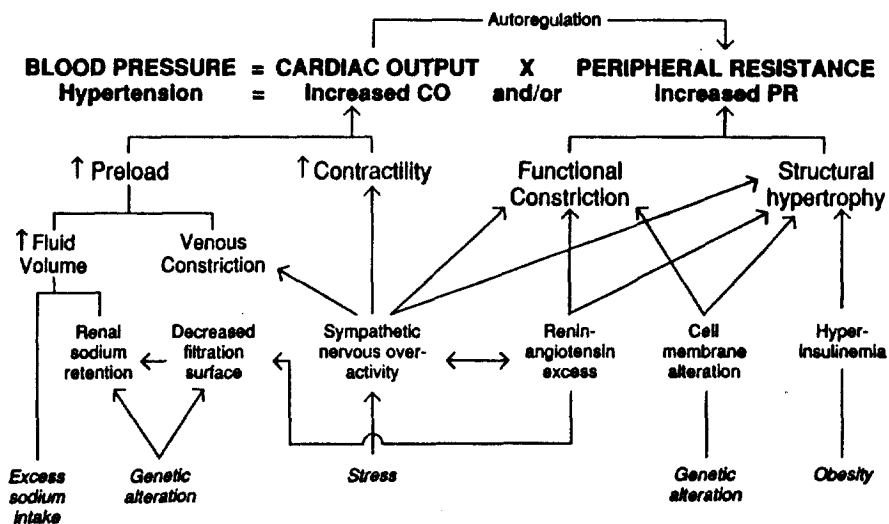


Fig. 1. Some of the factors involved in the control of blood pressure that affect the basic equation: Blood pressure = cardiac output × peripheral resistance.

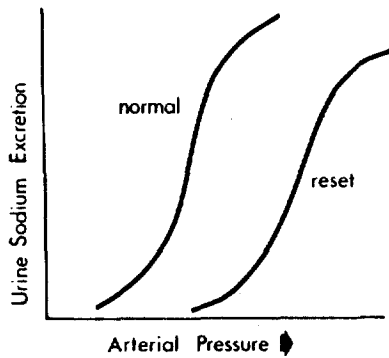


Fig. 2. Derived renal function curve for the kidneys in people with normal blood pressure and primary hypertension. The resetting of the pressure-natriuresis curve in primary hypertension is shown.

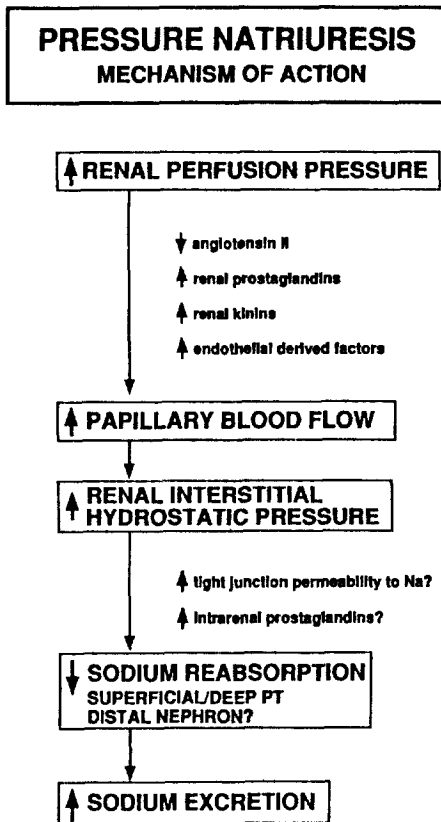


Fig. 3. Diagram showing possible mechanism whereby increases in renal perfusion pressure increase sodium excretion. ↑, Increase; ↓, decrease; PT, proximal tubule.

rat kidney를 Dahl salt sensitive rat에 이식하여보니 혈압이 정상으로 되었으며 그 반대로 Dahl salt sensitive kidney를 Dahl salt resistant rat에 이식하여 혈압이 상승하였다. 위의 동물에서 보듯이 인간의 신장이 식 경우에도 보인다고 하며 이러한 pressure-natriuresis 변화에는 renin-Angiotensin system 과 sympathetic nerve activity와 관련지으려는 시도가 있다(Fig. 4).

### Reduction in Filtration Surface

선천적으로 Nephron 숫자의 감소와 사구체의 filtra-

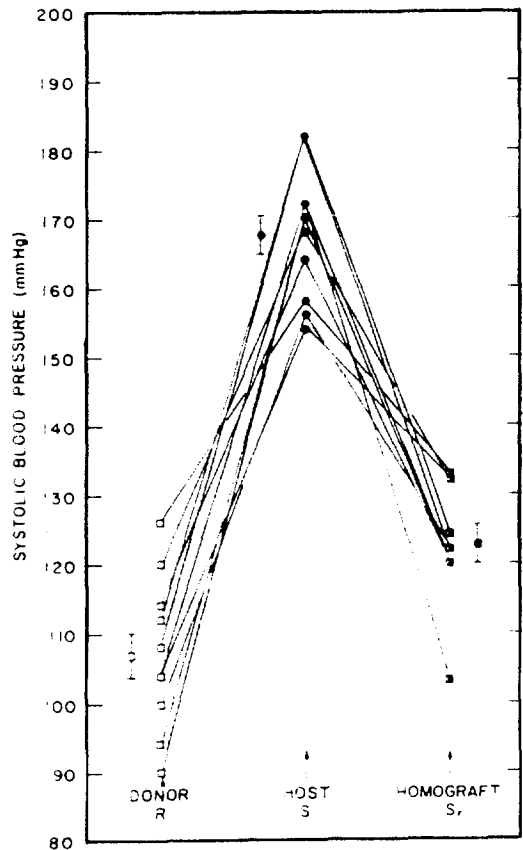
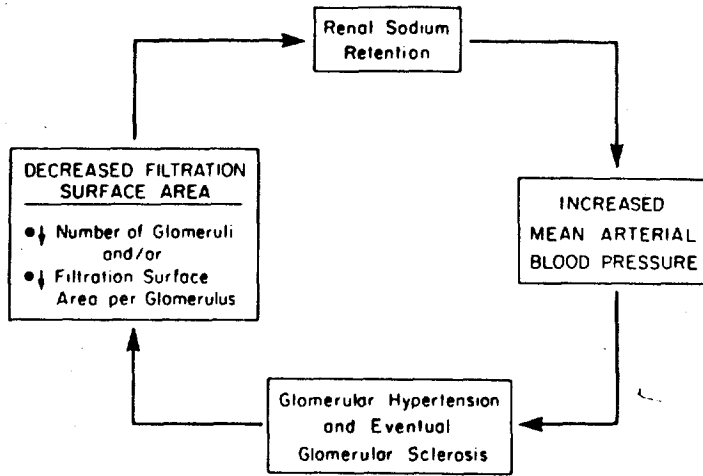


Fig. 4. Effect of transplanting a "normotensive" kidney from the Donor R (resistant)rats to hypertensive host S (sensitive) rats. The resultant blood pressure levels at a median time of 17 weeks after surgery are on the right. The mean blood pressure  $\pm$  SE is indicated for each group.



**Fig. 5.** Relationship between decreased filtration surface area (FSA) and mean arterial pressure. Decreased FSA, due to decreased nephron number and/or FSA per glomerulus, leads to renal sodium retention, and thereby to increased mean arterial pressure. Systemic hypertension in turn promotes glomerular hypertension and eventual sclerosis further decreasing the functioning filtration surface area.

tion surface area의 축소가 있어서 나트륨 및 수분의 배설능력이 작으므로 혈압을 상승시키는 효과를 초래하며 이는 또한 glomerular hypertension과 systemic hypertension을 더욱 조장시킨다고 하였다. 이러한 사람에게서 나이가 증가함에 따라 고혈압을 일으킬 가능성이 많으며 filtration surface area가 작은 사람은 nephron의 수가 정상이라도 고혈압의 가능성이 많다고 주장하였다(Fig. 5).

### Nephron Heterogeneity

Afferent arteriole vasoconstriction이나 원천적인 Vascular lumen의 협소로 인한 ischemic nephron에서 증가분비된 renin은 정상 nephron으로 하여금 나트륨배설을 정상적으로 하려는 적응능력을 방해함으로 결과적으로 혈압조절능력을 상실케한다. 즉 ischemic nephron에서 증가분비된 renin은 systemic circulation으로 회석되어서 non-ischemic hyperfiltering nephron에서 나트륨을 배설시키기에는 너무 높은 농도이며 ischemic nephron에서는 efferent tone을 유지하기에는 너무 낮은 것이어서 결국 나트륨배설에 장애가 온다(Table 1).

**Table 1. Hypothesis : There is Nephron Heterogeneity in Essential Hypertension<sup>a</sup>**

1. There are ischemic nephrons with impaired sodium excretion intermingled with adapting hyperfiltering hypernatriuretic nephrons.
2. Renin secretion is high from ischemic nephrons and very low from hyperfiltering nephrons.
3. The inappropriate circulating renin-angiotensin level impairs sodium excretion because :
  - a. In the adapting hypernatriuretic nephrons :
    - i. It increases tubular sodium reabsorption.
    - ii. It enhances tubuloglomerular feedback-mediated afferent constriction.
  - b. As the circulating renin level is diluted by non-participation of adapting nephrons it becomes inadequate to support efferent tone in hypoperfused nephrons.
4. A loss of nephron number with age and from ischemia further impairs sodium excretion.

### Renin-Angiotensin System

본태성고혈압에서 혈장레닌활성도는 나이나 성별에 따른 정상인에서보다 낮은 성향을 나타내나 angiotensin II나 혈장 aldosterone은 대개 정상수준이다. 이와

같이 혈장레닌활성도의 차이는 본태성고혈압의 성인에 기여한다. 즉 high renin 본태성고혈압인 경우에는 angiotensin II에 의한 말초저항의 증가와 low renin 본태성고혈압인 경우에는 체액량의 증가가 혈압상승에 기여할 것이라고 하였으나 논란이 많다. 일부 본태성고혈압에서 Juxtaglomerular cell에서의 renin 분비억제되어야 하는 혈압상태인데도 renin-angiotensin system 이 부적합하게 상승되어 있는 경우는 nephron heterogeneity와 sympathetic activity의 상승 또한 신장이나 부신에서의 renin-angiotensin feedback regulation의 결손으로 설명한다. 즉 정상인에서 나트륨 제한시 신혈류량은 감소하고 나트륨의 재흡수를 촉진시키며 나트륨 부하시키면 신혈류량은 증가되고 나트륨의 배설을 촉진된다. 이는 주로 angiotensin II에 의해 조절되는 것이다. 정상 혹은 high renin 고혈압의 약 반수에서 renin-angiotensin feedback의 결손 즉 체액이 감소된 경우 renin-angiotensin이 높음에도 불구하고 angiotensin II에 의한 aldosterone의 분비가 둔화되며 나트륨 섭취를 증가시킬 경우 신혈류량의 증가가 없으며 나트륨의 배설 증가도 없지만 혈압은 상승한다. 체액의 팽창으로도 renin의 억제는 일어나지 않는다 이러한 경우를 nonmodulator라고 하며 sodium-sensitive hypertension의 병인설명에 적용이 되리라 생각되며 nonmodulator인 경우 고혈압의 가족력이 있는 고혈압 환자에서 빈발하고 고혈압가계의 정상인에게서도 non-

modulating 양상을 보이고 있는 것으로 유전적 소인이 많다고 하겠다(Fig. 6).

### Na Transport

일찌기 Dahl등이 신장에서의 나트륨배설에 유전적으로 장애가 있는 경우 과량의 나트륨은 체액량의 증가를 일으켜 고혈압이 지속된다고 하며 Na-excreting hormone을 주창하였다(Fig. 7) 이후 Na transport의 장애가 고혈압의 발생기전에 주목을 끌게 되었으며 세포막에서의 Na-K-ATPase의 활성도역제가 본태성고혈압에서 볼 수 있다고 하였다. 이러한 Na-K-ATPase inhibitor는 세포내 나트륨농도의 증가와 이에 따른 세포내 칼슘이온을 증가시켜 vascular smooth muscle cell의 tone을 상승시켜 고혈압을 일으키며 신세뇨관세포에서도 역시 나트륨농도를 증가시키므로써 apical membrane에서의 Na driving force가 감소되어 Na의 배설을 증가시키게 된다. 이러한 inhibitor (Natriuretic hormone)의 구조는 아직 구명되지 않은 상태이나(Fig. 8) fatty acid, peptide, steroid구조를 갖을 것이라는 보고가 있으며 hypothalamus에서 분비된다고 하였다.

### Stress and Sympathetic Nervous Overactivity

본태성고혈압에서 hyperadrenergic status인 것은

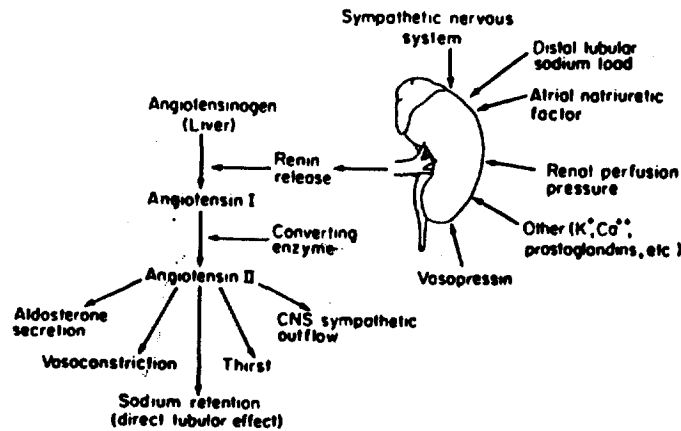


Fig. 6. Schematic representation of the renin-angiotensin system showing major regulators of renin release, the biochemical cascade leading to AII, and the major effects of AII

잘 알려져 있으며 catecholamine 특히 norepinephrine 이 상승되어 있고 또한 exogenous norepinephrine에 대한 vascular reactivity가 상승되어 있다. renal sympathetic nerve는 특히 afferent arteriole, efferent arteriole, distal renal tubule, ascending limb of Henle's loop, Juxtaglomerular apparatus 등 나트륨

이나 수분에 관여하는 위치에 그 분포가 총총하다. 이러한 신장신경의 자극은 그 강도에 따라서 renin release를 증가시킨다(Table 2). 나트륨과 수분의 배설은 renal hemodynamics의 변화, angiotensin II 생성에 따른 juxtaglomerular cell에서의 renin release 변화, 세뇨관을 지배하는 신경의 직접적인 효과, angiotensin

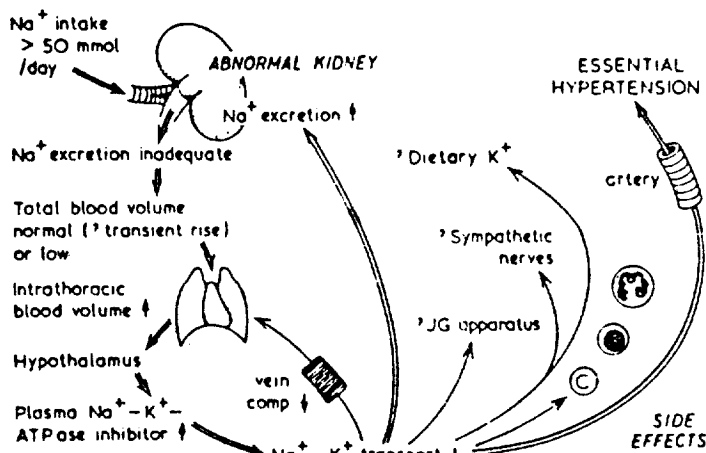
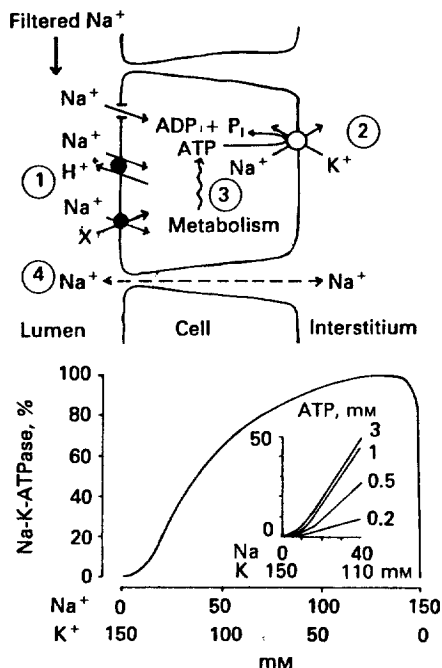


Fig. 7. Sequence of events to explain a postulated inherited defect in the ability of the kidneys to excrete sodium, the observed rise in the concentration of a circulating sodium-transport inhibitor, the salt intake, and the rise in peripheral resistance in essential hypertension. JG, juxtaglomerular; vein comp, venous compliance (From de Wardener HE, MacGregor GA: Lancet 1:450, 1982)

Table 2. Renal Responses to Graded Renal Nerve Stimulation

Renal nerve stimulation frequency (Hz)	RSR	UNaV	GFR	RBF
0.25	No effect on basal RSR ; augments RSR mediated by nonneural stimuli	0	0	0
0.50	Increased without changing UNaV, GFR, or RBF	0	0	0
1.0	Increased with decrease in UNaV without changing GFR or RBF	↓	0	0
2.50	Increased with decrease in UNaV, GFR, and RBF	↓	↓	↓

RSR, renin secretion rate ; UNaV, urinary sodium excretion ; GFR, glomerular filtration rate ; RBF, renal blood flow.

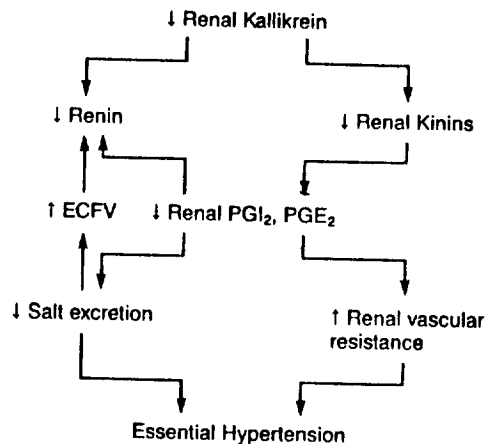


**Fig. 8.** Cellular mechanism of Na<sup>+</sup> reabsorption in kidney tubular cells. As filtered Na<sup>+</sup> flows along the nephron, it can enter tubular cells through apical transporters (channels, exchangers or cotransporters) down its electrochemical gradient (1). This gradient is primarily generated by the basolateral Na-K-ATPase (2) which extrudes 3 Na<sup>+</sup> ions out of the cell in exchange with 2 K<sup>+</sup> ions. Functioning of Na-K-ATPase requires large amounts of ATP provided by the cellular metabolism (3). Transcellular Na<sup>+</sup> reabsorption can generate a driving force for Na<sup>+</sup> movements along the paracellular route (4), when it is permeable. B. Activity of purified renal Na-K-ATPase as a function of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and ATP. In the principal curve, ATPase activity was measured in presence of 3 mM ATP and variable concentrations of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>, with the sum of their concentrations being 150 mM. In the inset curve, stimulation of Na-K-ATPase by low concentrations of Na<sup>+</sup> was evaluated at various ATP concentrations.

의 mesangium에 대한 영향으로 glomerular capillary coefficient의 변화에 따라 영향을 받는 것으로 환경적인 요소 특히 stress나 나트륨섭취를 많이 하였을때 신장신경의 활성도가 증가되어 고혈압을 일으키며 여러 실험을

**Table 3.** Animal Models of Experimental Hypertension in Which Complete Renal Denervation Delays or Prevents Development of Hypertension

Spontaneously hypertensive rat (SHR)
Stroke-prone SHR
New Zealand SHR
Goldblatt one-kidney, one clip (rat)
Goldblatt two-kidney, one clip (rat)
Aortic coarctation (dog)
Aortic nerve transection (rat)
DOCA-NaCl rat
Grollman renal wrap (rat)
Low sodium, one kidney (rat)
Angiotensin II (rat)



**Fig. 9.** Hypothetical mechanism linking documented abnormalities of the renal kallikrein-kinin system, renal prostaglandins, and renin in low-renin essential hypertension.

통하여 본태성고혈압에서 신장교감신경의 활성도가 상승되어 있음이 증명되고 있다 (Table 3).

### Vasodepressor Compounds

본태성고혈압의 상당수에서 urinary kallikrein 배설이 감소되어 있고 urinary kallikrein과 혈압과 역관계가 있으며 이러한 환자를 Kallikrein으로 치료하여 강압 효과를 보았다. prostaglandin도 본태성고혈압에 관여하리라는 예상을 할 수 있어서 소변에서 PGI<sub>2</sub>나 PGI<sub>1</sub>의 대사산물인 6-keto-PGF<sub>1</sub>의 배설이 감소되어 있다. 또한

NSAIDs의 복용으로 항고혈압제의 효과를 무디게 하며, PGs 생산을 촉진하는 polyunsaturated fat를 주었을 경우 강압효과를 나타내 신장에서의 PG 생산장애가 본태성고혈압과 관계가 있다고 할 수 있다.

Atrial natriuretic peptide는 나트륨배설효과와 혈관 확장작용을 하며 본태성고혈압에서 정상이거나 높은 농도를 보이거나 발생과의 인과관계는 아직 확실치 않으며 그밖에 endothelin과 endothelium-derived-relaxing factor의 상호관계가 본태성 고혈압의 생성에 어떠한 영향을 주는지는 확실치는 않다(Fig. 9).

## REFERENCES

- 1) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Jr, et al: *Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med* 52:584, 1972
- 2) Guyton AC: *Blood pressure control-Special role of the Kidney and body fluids. Science* 252-1813, 1991
- 3) Granger JP: *Pressure Natriuresis, Role of Renal Interstitial Hydrostatic Pressure. Hypertension*, 19, Supp 1-9 1992
- 4) Norman M, Kaplan: *Clinical Hypertension 5th Ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1990*
- 5) Sealy JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al: *On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion. J Hypertension* 6-763, 1988
- 6) Alain Doucet: *Na-K-ATPase in the Kidney tubule in relation to natriuresis. Kidney Int* 41:S-118, 1992
- 7) de Wardener HE, MacGregor GA: *The natriuretic hormone and essential hypertension. Lancet* 1-1450, 1982
- 8) Blaustein M: *Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and an hypothesis. Am J Physiol* 232:C-165, 1977
- 9) Tamura M, Lam T-T, Inagami T: *Isolation and characterization of a specific endogenous Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor from bovine adrenal. Biochem* 27-4244, 1988
- 10) Goto A, Yamada K, Ishii M, et al: *Release of endogenous digitalis-like factor with sodium loading. N Engl J Med* 320(2)-124, 1989
- 11) Hamlyn JM, Harris DW, Clark MA, et al: *Isolation and characterization of a sodium pump inhibitor from human plasma. Hypertension* 13-681, 1989
- 12) de Wardener HE, MacGregor GA: *Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in a arterial pressure: Its possible role in hypertension. Kidney Int* 18-1, 1980
- 13) Jones AW: *Altered ion transport in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. Circ Res.* 33-563, 1973
- 14) Dibona GH: *Sympathetic Neural Control of the Kidney in Hypertension. Hypertension* 19:I-28, 1992
- 15) Raine AEG, Firth JG, Ledingham JGG: *Renal action of atrial natriuretic factor. Clin Sci* 76-1, 1989
- 16) Levenson DJ, Simmon CE, Jr, Brenner BM: *Ara-chidonic Acid Metabolism, Prostaglandin and the Kidney. Am J Med* 72-354, 1982