

고혈압에 의한 신질환

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

윤 권 일

Renal Consequences of Hypertension

Kyun Il Yoon, M.D.

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

서 론

10~15년의 장기간 본태성 고혈압이 지속되는 환자에서 단백뇨 혹은 신기능장애가 발견될 때 임상적으로 고혈압성 신경화증이 진단되어 질 수 있다. 그러나 본태성 고혈압이 5~10년 경과하면 병리학적으로 이미 양성세동맥신경화증(benign arteriolar nephrosclerosis)이 발견된다¹⁾. 많은 연구에도 불구하고 양성세동맥신경화증이 고혈압의 결과에 의한 것인지, 혹은 고혈압의 원인으로 나타나는 것인지는 아직 논란의 대상이 되고있다. 60세이상의 고령환자에서 세동맥신경화증의 특징적인 소견, 즉 소동맥 혈관벽손상이 발견되며 사구체 여과율이 해마다 감소함에 따라 고혈압의 빈도가 증가되는 것을 볼 수 있다. 그러나 이러한 고령에 의한 양성세동맥신경화증은 고혈압이 동반되지 않으면 ESRD로 진행되지 않는 것으로 보아 고혈압의 정도가 신조직 손상과 밀접한 관계가 있는 것으로 믿고 있다²⁾.

촉진성(accelerated) 혹은 악성고혈압은 확장기 혈압이 120~130 mmHg 이상인 환자가 안저조건상 출혈성, 삼출성 혹은 유두부종의 신경성 망막병변을 보이고, 고혈압성뇌병증과 광범위한 신세동맥혈관벽의 손상에 따른 신기능의 저하를 보이는 질환이다.

본태성 고혈압이 어떤 기전으로 고혈압성신경화증을 일으키는지는 매우 어렵고 다양하며 악성세동맥신경화증(malignant arteriolar nephrosclerosis)으로 이행되면 양성세동맥신경화증과는 전혀 다른 양상을 보인다.

고혈압성 신경화증의 자연경과는 고혈압의 기간, 혈

압의 경중, 혈압조절에 따라 달라 질 수 있지만 양성고혈압에서 악성으로 이행되면 악성신경화증으로 인하여 결국 ESRD로 사망하게 된다.

고혈압은 신장에 어떤 영향을 미치고 그 기전은 무엇인가? 또한 양성세동맥신경화증은 악성기(malignant phase)에 의해서만 ESRD로 진행되는가? 저자는 이러한 이론적 근거를 뒷받침하기 위하여 고혈압성 신경화증(hypertensive nephrosclerosis)의 병태생리 임상증상 및 자연 경과등을 기술하고자 한다.

고혈압에 의한 신기능변화

본태성 고혈압의 초기 신기능 변화는 혈관수축에 의하여 신혈류량이 감소하기 시작한다. 그러나 수입성소동맥에 비하여 수출성 소동맥의 혈관수축이 더욱 현저하여 사구체여과율은 비교적 정상으로 유지된다. 그결과 여과분율(filtration fraction)이 증가하고 세뇨관주위 모세혈관의 팽창압(oncotic pressure)이 상승되어 세뇨관 나트륨 재흡수가 증가한다^{3,4,5)}.

초기의 본태성고혈압에서 소동맥 혈관 수축은 혈관확장제에 의하여 가역적이지만 일단 소동맥혈관벽의 내강이 구조적으로 좁아지면 비가역적으로 혈관저항이 증가된다. 본태성 고혈압에서 신장 혈관저항의 증가는 혈관활성화 물질의 생성 증가 및 감소, 그 인자에 대한 반응 정도, 또는 혈관벽자체의 구조적 변화에 의한 것으로도 설명하고 있다⁶⁾.

Guyton의 가설은 고혈압으로 세포내 Na-K-ATPase의 활성을 억제시켜 세뇨관 나트륨의 배설 감소와 평활

근내의 Ca 농도를 증가시켜 평활근의 수축도가 긴장함으로써 말초혈관의 저항이 증가된다^{7,34,35}. 혈관활성화 물질중에서 신장내에서는 endothelin의 생성이 증가되고 endothelium derived relaxing factor (EDRF)의 생성은 감소하며 전신적으로는 norepinephrine의 혈관에 대한 반응이 증가된다^{8,9,10}.

수입성 혹은 수축성 소동맥의 혈관수축에도 불구하고 모세혈관 사구체여과분율 (filtration fraction)의 증가와 고혈압의 직접 영향으로 모세혈관내의 압력 (hydraulic pressure)증가는 잔여 신원들의 혈액학적 적응현상에 의한 hyperfiltration과 hyperperfusion 현상을 일으키게 한다¹¹. 이에 따라 사구체는 경화되고 결국 말기신부전으로 진행된다는 것이다.

고혈압성 신경화증

신경화증 (nephrosclerosis)은 대부분 장기간의 고혈압에 의하여 발생되지만, 고령이나 신실질 질환중에서 thrombotic microangiopathy, scleroderma, Barter's, 증후군, radiation nephritis, chronic renal allograft rejection 등은 고혈압없이도 신경화증을 초래할 수 있다 (Table 1).

고혈압에 의한 초기 신경화증은 신장의 소동맥 혈관벽

의 변화에서부터 시작된다. 양성세동맥 신경화증에서 신장의 크기는 정상 또는 약간 감소되어 있으나 신기능 장애의 정도에 비례될 수 있다. 양성세동맥경화증의 특징적인 병리소견은 소엽간동맥 (interlobular artery)의 근내막 세포 (myointima)의 증식과 수입성소동맥의 초자체 세동맥경화증 (hyaline arteriosclerosis)이다 (Fig. 1~3).

궁상동맥 (arcuate artery)의 내막에도 초자체물질과 세포외액성 기질이 침착되고 내부탄력층 (internal elastic lamina)이 파괴된다. 수입성소동맥의 내강이 좁아지면 결과적으로 사구체소방 (glomerular tuft)은 축소되고 세뇨관은 위축 혹은 퇴화된다.

소동맥혈관벽내에 세포 외액과 교원질이 다수 축적되

Table 1. Mechanisms of Vascular Damage in Primary Nephrosclerosis

Disease	Postulated mechanism
Thrombotic microangiopathy	Intravascular coagulation ; endothelial damage or defective prostacyclin production
Scleroderma	Microcirculatory regulatory disturbance ; overproduction of collagen
Barter's syndrome	Prolonged vasospasm due to angiotensin II
Radiation nephritis	Direct toxic effect on endothelial cells
Chronic renal allograft rejection	Immune (? humoral) attack on endothelium

Fig. 1. Benign nephrosclerosis. There is contraction and sclerosis of glomerular tufts, tubular atrophy and marked thickening of the wall of a small artery (left upper corner).

Fig. 2. Benign nephrosclerosis. Intimal fibrosis of a small artery with narrowing of the lumen.

Fig. 3. Benign nephrosclerosis. Hyaline deposits in the wall of an arteriole.

는 것은 고혈압이 지속됨에 따라 혈관내피세포와 평활근 세포의 손상으로 기저막이 용해되어 순환거대분자 (maculomolecule)가 세포간질 (cell matrix)내에 유입 되기 때문으로 생각된다¹²⁾. 신소동맥 평활근 세포의 증식과 비후는 장기간 지속되는 고혈압의 직접적인 팽창효과와 체액요인 (humoral factor)에 기인한다고 한다^{13,14)}. 체액요인으로는 angiotensin, catecholamine, serotonin등을 들 수 있다. 또한 혈관내피세포의 국소 손상자체가 혈소판을 활성화시킬 뿐 아니라 platelet derived growth factor (PDGF), endothelin 분비를 자극한다¹⁵⁾.

악성 고혈압

1. 병리학적 변화

신장은 육안적으로 모세혈관 출혈에 의해 벼룩에 물린 듯한 양상을 보이며 신장의 크기는 정상 혹은 감소된다. 악성고혈압의 원인이 일차성 혹은 이차성 이던간에 악성고혈압으로 인한 악성세동맥 신경화증은 병리학적으로 비슷한 특징적인 소견을 보여준다. 소엽간동맥의 내막 비후는 onion skin, 점액성 및 섬유화의 3가지 양상으로 보이고 신세동맥에 섬유소양괴사 (fibrinoid necrosis)가 생겨 가끔 사구체내까지 침범한다 (Fig. 4, 5).

사구체내의 허혈성 변화로 기저막은 두꺼워지고 wrinkling되며 결국 사구체소방 (glomerular tuft)은 수축되고 세뇨관은 위축된다. 악성고혈압의 효과적인 혈압조절은 섬유소양괴사를 없애고 세동맥벽에 초자체의 형태로만 전파시킬 수 있으나 초자체 분포양상은 양

Fig. 4. Malignant nephrosclerosis. Striking "onion peel" thickening of the intima of a small artery with marked constriction of the lumen.

Fig. 5. Fibrinoid necrosis of an arteriole at the glomerular hilus.

성세동맥 신경화증과는 달리 세동맥의 모든 벽 층에 걸쳐 광범위하게 침착되어 있다¹⁶⁾.

악성고혈압의 초기에는 양성세동맥신경화증에서 보는 바와같이 소엽간동맥의 내막이 세포성 증식으로 비후되지만 병의 진행과 치료효과에 따라 교원질로 대체되어 더욱 심한 섬유화 현상을 일으킨다.

2. 병태 생리학적 변화

악성고혈압에서 이행된 것이 40~50%를 차지하고 있지만 어떤 기전으로 이행되는지는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 급격한 혈압상승으로 인한 혈관벽의 기계적 손상이 섬유소양괴사등의 병변을 일으킨다는 이론이 가장 타당성 있게 주장되고 있다¹⁶⁾.

Two kidney, one-clip 쥐의 실험모델에서 결찰원위

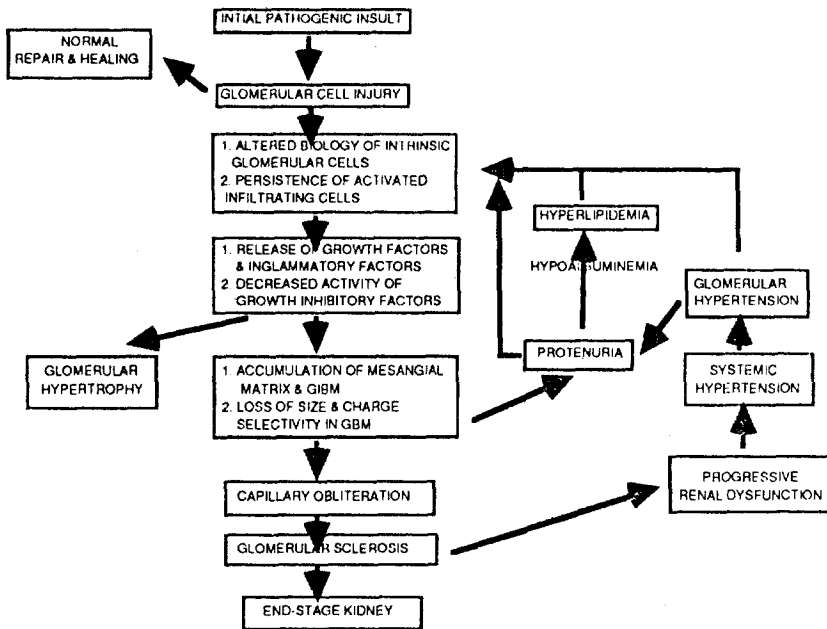


Fig. 6. 악성고혈압의 병태생리.

부위는 혈관손상이 나타나지 않지만 근위 부위에는 전신 고혈압의 직접영향으로 혈관손상이 발생된다는 것은 이를 뒷받침 해주는 좋은 근거이다⁴⁾.

또한 angiotensin II의 급격한 상승이 양성고혈압에서 악성으로의 진행시에 유발 혹은 악화요인으로 작용하는 것 같다. 이러한 사실은 심한 고혈압이 신장의 나트륨배설을 촉진시켜 체액감소를 일으키고 feed back 기전으로 혈중 angiotensin II의 농도가 더욱 상승한다는 것이다¹⁷⁾.

또한 혈관내피세포의 손상으로 혈장피브리노겐과 혈장단백의 혈관투과성이 증가되고 휘브린과 혈소판이 축적되어 범발성 혈관내 응고장애(disseminated intravascular coagulation)가 생기는 것으로 작용하는 것 같다. 그외에 여러가지 혈관활성화인자의 역할에 대해서 논란이 되어 왔으나 확실하게 알려져 있지 않다(Fig. 6).

고혈압성 신경화증의 임상상

ESRD의 원인중 20~40%가 고혈압성신경화증이 다⁸⁾. Stephen등¹⁸⁾은 고혈압 치료를 받고 있는 96명의 환자를 2~9년간 추적 관찰한 결과 15%에서 신기능이

Table 2. Features Supporting a Diagnosis of Hypertensive Nephrosclerosis

1. Black race
2. Positive family history ; onset of hypertension between age 25 and 45
3. Long-standing or very severe hypertension
4. Evidence of hypertensive retinal damage
5. Evidence of hypertensive left ventricular hypertrophy
6. Onset of hypertension prior to development of proteinuria
7. Absence of any cause for primary renal disease
8. Biopsy evidence [7] ; degree of glomerular ischemia and fibrosis compatible with degree of arteriolar and small arterial vascular disease

저하되었다고 보고하였다.

대부분의 본태성 고혈압 환자는 장기간의 고혈압으로 양성세동맥 신경화증을 나타내면 임상적으로 노침사노단백등의 노이상과 함께 기능적인 경미한 신기능 장애를 보이지만, 적절한 고혈압 조절을 하면 악성으로 전화되지 않는한 ESRD로 진행되는 경우는 많지 않다.

임상적으로 신질환 질환이 없던 장기간의 고혈압환자가 하루 1~2g 이내의 단백뇨, 고혈압성 망막 변화와 좌

심실 비대등의 이학적 소견을 보이면 고혈압성 신경화증을 의심해야 한다(Table 2).

지속적인 고혈압 치료를 받지 않는 양성세뇨관신경화증 환자는 1~7%가 악성기로 가서 1년내에 사망하고¹⁹⁾, 양성고혈압은 10~20년간에 걸쳐 40%가 심장병으로, 10%가 CVA로, 5~15%가 뇨독증으로 사망한다고 한다²⁰⁾. 그러나 아직 ESRD 원인으로서 고혈압성신경화증이 양성인지 혹은 악성인지의 여부는 그 구별이 확실치 않다. 악성으로의 이행없이 양성고혈압에서 ESRD로 진행된다면 뇌망막병변이 없는 50~60세 이상의 환자가 중증도의 지속적인 고혈압 증세를 보이면서 아주 서서히 신기능이 저하되어 ESRD로 발전된다는 것이다²¹⁾.

악성고혈압은 비교적 짧은 고혈압의 과거력을 지닌 50세 이하의 환자가 급격한 혈압상승과 함께 체중감소와 야간뇨를 호소하면 악성고혈압을 의심하여야 한다. 갑작스런 단백뇨(1~2 gm/day), 현미경적 혈뇨가 대부분의 악성고혈압 환자에게서 나타나고, 육안적 혈뇨는 20%, 농뇨는 70%에서 보인다고 한다²²⁾. 악성신경화증의 신기능은 처음 발견시 경미하게 혹은 중증도로 저하

되어 있는 경우가 보통이지만 적극적인 고혈압 조절을 하지 않으면 수주내지 수개월에 걸쳐 ESRD로 1년내에 사망하게 된다. 그러나 발견 처음부터 악성고혈압 환자가 ESRD를 보이는 경우도 있고 드물게 췌도성 급성 신부전증을 나타내는 예도 있다.

사구체 경화증

전신 고혈압이 신장내 모세 혈관손상과 사구체 고혈압을 유발시켜 궁극적으로 사구체 손상을 일으키지만 사구체 손상은 여러가지 복합적인 요인에 의하여 사구체 경화증으로 진행된다. 그 복합적 요인은 1) 생물학적 활성 화물질(변역그로부린, 보체성분, cryoglobulin, 아미로이드단백, lipoprotein, 독소 및 박테리아성분등)의 침착 2) 메산지움 세포의 증식이나 그 기질의 침착 3) 대식세포나 메산지움에 의한 혈소판 활성화 인자(thromboxane A₂, heparinase)의 분비 4) 사구체 고혈압에 의한 hyperfiltration 혹은 hyperperfusion 현상등이다. GFR 25 ml/min 이하로 감소하게 되면 원인신질환의 종류에 관계없이 사구체 경화증에서 말기 신부전으로 진

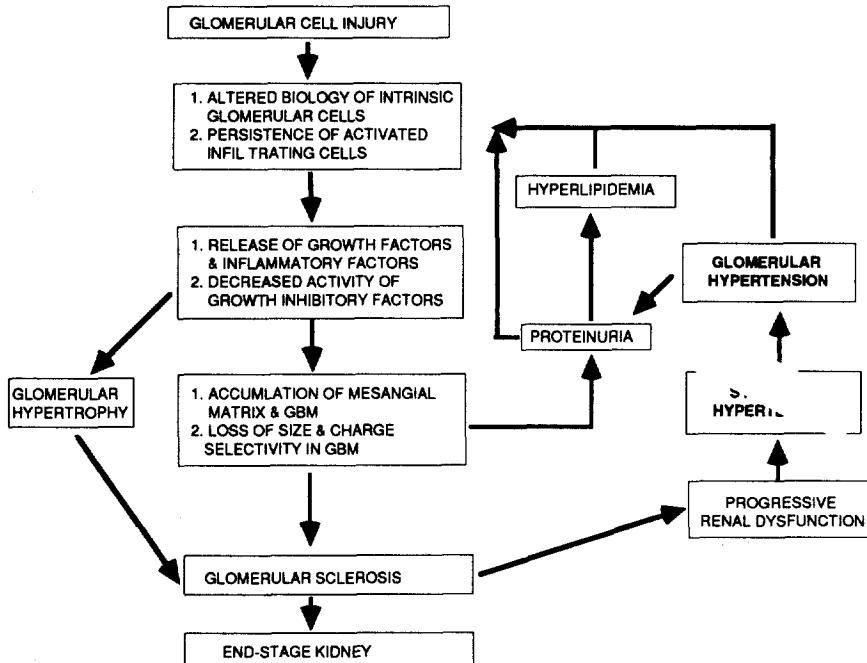


Fig. 7. Mechanisms by Which Glomerular Injury May Lead to Glomerulosclerosis.

행하게 된다(Fig. 7).

고혈압성 신경화증의 자연경과

고혈압성 신경화증의 예후는 처음 발견시의 신기능저하의 정도 합병증의 유무 및 혈압조절 효과에 따라 달라질 수 있다. 악성고혈압을 처음 발견했을 당시 신기능저하의 정도가 심했던 환자가 경했던 환자보다 생존율이 더 감소한다는 것은 널리 알려져 있다²³⁾(Fig. 8).

그러나 지속적이고 적극적인 고혈압 치료는 신기능저하의 진행을 느리게 할 뿐 아니라 생존율을 증가시킨다. 악성고혈압을 적극적으로 조절하면 치료초기에 신기능이 처음 발견시 보다 오히려 감소되는 경우도 있다. 특히 신질환이 악성 고혈압의 원인이 되는 환자에서 이러한 현상이 두드러진다²⁴⁾.

그러나 계속 적극적으로 고혈압을 조절하면 수주 혹은 수개월내에 초기의 신기능으로 회복되어지면서 서서히 ESRD로 발전한다. 반면에 본태성 고혈압에서 이행된 악성고혈압에서는 신기능이 매우 저하된 악성고혈압 환

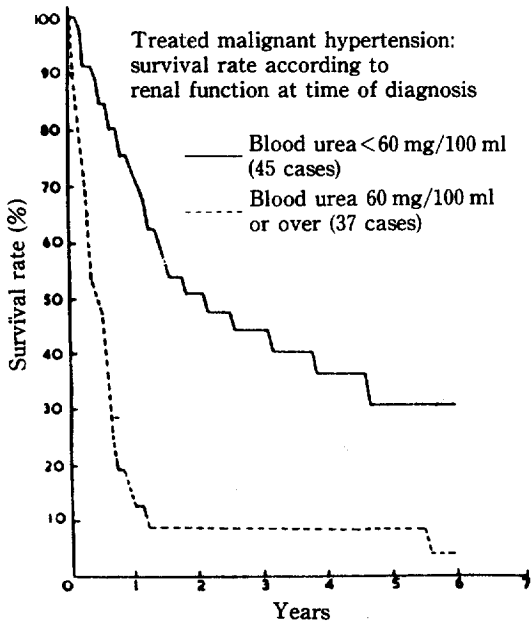


Fig. 8. Survival in treated patients with malignant hypertension according to renal function at the time of initial presentation. A seven year experience in 94 cases. Br. Med. J. 2:969, 1959, With permission.

자일지라도 적극적인 항고혈압제 치료에 의하여 수주 혹은 수개월내에 신기능이 극적으로 호전되는 것을 자주 경험하게 된다^{31,32)}.

신실질 병변으로 인한 악성고혈압에 대한 적극적인 고혈압 치료는 ESRD로 진행 속도를 둔화 시킬 수 있지만 그 진행을 정지시킬 수는 없다^{25,26)}. 그러나 본태성 고혈압으로 인한 악성고혈압 환자에 대한 적극적인 혈압조절은 신기능의 개선은 물론 수년간 호전된 상태로 신기능을 유지시킬 수 있다²⁵⁾.

이러한 사실은 악성고혈압이 비가역적이란 논리에 역설적이지만, 악성고혈압의 섬유소양괴사나 세동맥 증식 및 사구체 병변이 더 이상 진행되지 않고 세뇨관 괴사가 소실되면서 잔여 신원들의 확대 현상에 의하여 신기능이 개선된다는 것이다²⁷⁾.

사구체 고혈압과 항고혈압제

전신고혈압이 말초혈관의 저항을 증가시킴에 따라 preglomerular resistance가 상승되지만 고혈압이 사구체 모세혈관내로 직접 파급되어 사구체 고혈압이 생성된다는 것은 여러 실험동물 모델에서 밝혀져 왔다^{29,30)}.

Lance 등(1991)²⁹⁾의 uninephrectomized spontaneously hypertensive rats (Unx SHR), Brenner (1981) 11)의 remnant kidney (Rnx), Dworkin 등(1984)³⁰⁾의 DoCA-salt hypertensive rats (DoCA-HR), Luca 등(1991)³⁷⁾의 two kidney one-clip Goldblatt hypertensive rats의 실험모델에서 정도의 차이는 있지만 SNGFR (single nephron GFR)과 SNPF (single nephron plasma flow)등이 상승되어 사구체 모세혈관내의 수압이 증가되고 hyperfiltration과 hyperperfusion에 의하여 결국 사구체 경화증으로 발전된다는 것이다.

Luca 등³⁷⁾은 two kidney, one-clip Goldblatt HR의 실험모델에서 glycine 투여의 단백질과실험을 한 결과 세뇨관의 재흡수 능력이 감소됨을 발견하고 사구체 경화증은 과여과 현상뿐 아니라 사구체-세뇨관의 feed-back 기전의 장애에 기인한다고 보고하였다.

DoCA-HR의 모델은 angiotension 영향이 지배적이므로 사람에게 비슷한 영향을 기대할 수 없고, Rnx 모델은 renal mass가 대부분 제거된 상태에서 단기간에 사구체 경화증이 진행되기 때문에 서서히 사구체 경화증이 진행되는 고혈압성 신경화증 환자에게는 적용될 수 없는

실험 모델인 것 같다²⁹⁾.

그러나 SHR에서는 1년후에 단백뇨가 생기고, Unx는 6개월후에 단백뇨가 발생되어 사구체 경화증이 유발되기 때문에 고혈압 환자에게서 진행되는 사구체 경화증의 양상을 반영하는 흥미 있는 실험 모델이라고 할 수 있겠다.

Lance 등²⁹⁾은 Unx SHR에서 calcium channel blocker (nifedipine)/angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril)가 모두 사구체 고혈압을 둔화시켜 사구체 경화증을 예방한다는 흥미있는 실험을 제시하였다. 두약제 모두 사구체 모세혈관 압력감소와 glomerular transcapillary hydraulic pressure difference (ΔP)를 감소시키는데, 그 중요한 기전은 서로 달라 nifedipine는 efferent arteriole의 저항감소로, enalapril은 전신고혈압의 정상화로 사구체 고혈압이 감소되어 사구체의 경화를 감소한다고 보고하였다. Juan등²⁸⁾은 Rnx 모델에서 nifedipine이 glomerular ultrafiltration coefficient의 증가와 Bowman's space의 수압을 증가시키고 이로 인하여 사구체 모세혈관내의 수압이 감소함으로써 사구체경화증의 진행을 예방할 수 있다고 하였다.

Lance등²⁹⁾은 Unx SHR에서 nifedipine Δp 의 감소와 신장의 보상발육(compensatory kidney growth)의 억제시키고 신실질내의 혈소판 응집반응을 감소시켜 사구체 경화증으로의 진행을 예방할 수 있다고 주장하였다.

Anderson등³⁰⁾은 Rnx 모델에서 angiotensin I 효소 전환억제제인 enalapril이 수입성보다 수축성 소동맥의 혈관을 더욱 이완하여 사구체내의 고혈압을 감소시키고 사구체 경화증을 예방한다고 하여 enalapril이 nifedipine보다 사구체 경화증의 예방에 더 우수한 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 Anderson등은 reserpine, hydralazine, hydrochlorothiazide를 ACE I 대신 투여한 결과 전신 고혈압이 정상으로 유지 되었음에도 불구하고 사구체내 혈역동학적 변화를 일으키지 못함을 밝혀냄으로서, 이러한 항고혈압제는 사구체경화증의 진행을 예방하지 못한다고 보고하였다.

William 등³⁰⁾은 25명의 신부전성 고혈압환자를 2주간 dioxide (I.V)와 furosemide로 적극 치료한 후 methyldopa, hydralazine, furosemide 등을 사용하여 확장기 혈압을 110 mmHg 이내로 유지시키며 26개월간

지속적인 치료를 한 결과 16명의 환자에서 30~40%의 BUN과 혈청 creatinine 농도가 감소되었음을 보고하였다.

Pohl 등²⁶⁾은 83명의 신기능장애가 있는 고혈압환자를 경구 diazoxide, furosemide, methyldopa, 및 propranolol등으로 적극 치료한 결과 35명의 원발성 고혈압

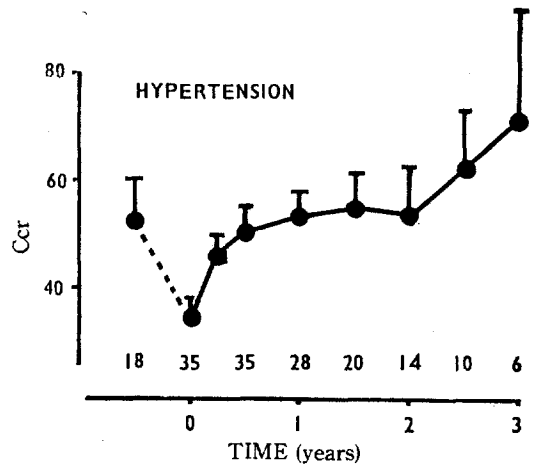


Fig. 9. Change in creatinine clearance (mean \pm S.E.M.) in patients (Rx of diazoxide, furosemide methyl-dopa, propranolol etc.) diagnosed as having primary hypertension who survived more than six months. Figures show the number of patients at each point. Quarterly J.Med. 172:569, 1974.

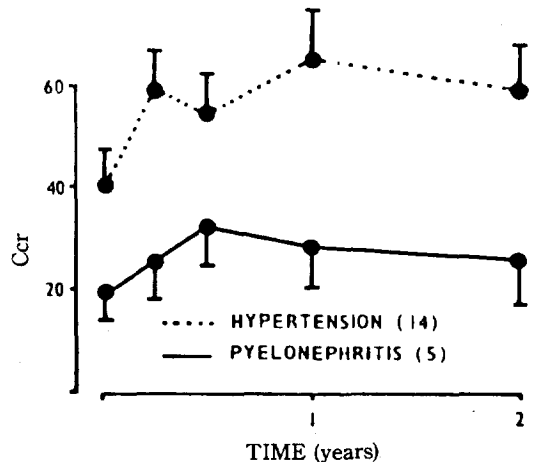


Fig. 10. Change in creatinine clearance (mean \pm S.E.M.) in patients followed for two years or more. Quarterly J.Med. 172:569, 1974.

환자에서 creatinine 청소율이 35.1에서 50.5 ml/로 개선됨을 관찰하였고 이 환자들은 43개월간 호전된 상태의 신기능을 유지하고 있음을 관찰하였다. 이러한 결과는 만성신우염 고혈압 환자에서도 비슷한 결과를 보였으나 만성사구체 신염이 원인 질환인 고혈압성 신부전 환자는 적극적 치료에도 불구하고 6개월내에 신기능이 악화되는 양상을 보였다(Fig. 9, 10). 항고혈압제 이노제 사용 등은 저단백식을 동반하므로써 고혈압성 신동맥경화증에서 신부전으로의 진행을 느리게 혹은 어느정도 예방할 수 있다는 것은 물론이다.

REFERENCES

- 1) Castieman B, Smithwick RH: *The relation of vascular disease to the hypertensive state. 11. The adequacy of renal biopsy as determined from a study of 500 patients. N Engl J* 16:133, 1953
- 2) Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: *Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int* 26:86, 1984
- 3) Cowley AW, Roman RJ, Jr: *Renal dysfunction in essential hypertension-implications of experimental studies. Am J Nephrol* 3:59, 1983
- 4) Hollenberg NK, Adams DF, Solomon H, et al: *Renal vascular tone in essential and secondary hypertension. Medicine* 54:29, 1975
- 5) Hollenberg NK, Boruchi LJ, Adams DF: *The renal vasculature in early essential hypertension: Evidence for a pathogenetic role. Medicine* 57:167, 1978
- 6) Owens GK, Schwartz SM: *Vascular smooth muscle cell hypertrophy and hypertensive rat. Circ Res* 53:491, 1983
- 7) Zsoter TT, Wolchinsky CC, Herrein NF, Ho LC: *Calcium kinetics in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res* 11:353, 1977
- 8) Diederrich D, Yang Z, Buhler FR, Luscher TF: *Impaired endothelium-dependent responses in resistance arteries of hypertensive rats. Kindney Int* 35:325, 1989
- 9) Vanhoutte PM: *Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. Hypertension* 13:658, 1989
- 10) Saito Y, Nakao K, Yamada T, et al: *Plasma endothelin-1-like immunoreactivity in healthy subjects and patients with hypertension. Hypertension* 14:335, 1989
- 11) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al: *Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol* 241:F85, 1981
- 12) Kashgarian M: *Pathology of small blood vessel disease in hypertension. Am J Kidney Dis* 5(4):A104, 1985
- 13) Ishimitsu T, Uehara Y, Ishii M, Sugimoto T: *Enhanced generation of vascular thromboxane A2 in spontaneously hypertensive rats and its role in the rapid proliferation of vascular smooth muscle cells. Am J Hypertens* 1:38S, 1988
- 14) Ishimitsu T, Uehara Y, Ishii M, et al: *Thromboxane and vascular smooth muscle cell growth in genetically hypertensive rats. Hypertension* 12:46, 1988
- 15) Huttner I, Gabbiani G: *Vascular endothelium in hypertension. In Genest J, Kuchel O, Hamet P, and Cantin, M. (eds): Hypertensio. McGraw-Hill, New York, 1977, p. 473*
- 16) McCormack LJ, Beland JE, Schneckloth RE, et al: *Effect of antihypertensive treatment on the evolution of renal lesions in malignant nephrosclerosis. Am J Pathol* 34:1101, 1958
- 17) Frega NS, Davalos M, Leaf A: *Effect of endogenous angiotensin on the efferent glomerular arteriole of rat kidney. Kidney Int* 18:323, 1980
- 18) Stephen G, Rostand MD, Grace Brown Ph. D, Katharine A. Kirk Ph. D, Edwin A. Rutsky MD, Harriet P, Dustan MD: *Renal insufficiency in treated essential hypertension. Nejm*
- 19) Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA: *The clinical course and pathology of hypertension with papilledema (malignant hypertension). Q.J. Med* 27:117, 1958
- 20) Smith DE, Odel HM, Kernohan JW: *Causes of death in hypertension. Am J Med* 9:516, 1950
- 21) Fishberg AM: *Hypertension and Nephritis (5th ed.). Philadelphia: Lea & Febiger, 1954*
- 22) Schottstaedt MD, Sokolow M: *The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). Am Heart J* 45:331, 1953
- 23) Harrington M, Kincaid-Smith P, McMichael J: *Results of treatment in malignant hypertension. A seven year experience in 94 cases. Br Med J* 2:969, 1959
- 24) Mroczek WJ, Davidov M, Gavrilovich L, et al: *The value of aggressive therapy on the hypertensive patient with azotemia. Circulation* 40:893, 1969

- 25) Perry HM, Schroeder HA, Catanzaro FJ, et al: *Studies on the control of hypertension VIII. Mortality, morbidity, and remissions during twelve years of intensive therapy. Circulation* 3:958, 1966
- 26) Pohl JEF, Thurston H, Swales JD: *Hypertension with renal impairment: Influence of intensive therapy. QJ Med* 43:569, 1974
- 27) Kincaid-Smith P: *Malignant hypertension: Mechanisms and management. Pharmacol Ther* 9:245, 1980
- 28) Juan C Pelayo, David CH Harris, Paul F, Shanley Gary J Miller, Robert W Schrier: *Glomerular hemodynamic adaptations in remnant nephrons: Effects of verapamil. American J Physiology* 254: F425, 1988
- 29) Lance D Dworkin, Helen D. Feiner, Marian Parker, Evelyn Tolbert: *Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. Kidney Inter* 39:112, 1991
- 30) Sharon Anderson, Helmut G, Bennke, Barry M. Brenner: *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest* 77:1993, 1986
- 31) Woods JW, Blythe WB: *Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. N Engl J Med* 277:57, 1967
- 32) Woods JW, Blythe WB, Huffines WD: *Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. A follow-up study. N Engl J Med* 291: 10, 1974
- 33) Haddy FJ, Pammani MB, Clough DL: *The sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. Clin Exp Hypertension* 1:295, 1978
- 34) Haddy FJ, Pammani MB: *The kidney in the pathogenesis of hypertension: The role of sodium. Am J Kidney Dis* 5(4):A5, 1985
- 35) Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, et al: *Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. N Engl J Med* 306:1276, 1982
- 36) William J, Maoczek MD, Michael Davidov MD, Lillian Gavrilovich MD, Frank A, Finnerty Jr, MD: *The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. Circulation* XL. 893, 1969
- 37) Luca De Nicola, Roland C, Boland C Blantz, Francis B, Gabbai: *Renal functional reserve in treated and untreated hypertensive rats. Kidney International* 40:406, 1991
- 38) Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: *Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.