

Renal Injury와 Salt-sensitive Hypertension

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

강 덕 희 · 윤 건 일

서 론

고혈압은 전세계 인구의 25%에서 발견되는 흔한 질환으로 환자가 병원을 방문하게 되는 가장 흔한 원인일 뿐 아니라 항고혈압제는 가장 많이 처방되는 약물이다¹⁾. 이러한 임상적인 중요성에도 불구하고 본태성 고혈압은 아직까지도 원인이 없는 또는 원인을 발견할 수 없는 질환으로 간주되고 있다. 최근 본태성 고혈압의 발생 기전을 혈관의 장력과 염분 조절에 관여하는 여러 인자들의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)으로 설명하려는 시도들이 있으나²⁾, 일관성 쌍생아의 경우 60%에서만 이러한 고혈압 발생이 동시에 나타나므로 단순히 유전적인 요인만으로 설명할 수는 없을 것으로 생각된다³⁾. 원시 사회에서는 고혈압의 반도가 상당히 낮았던 것으로 미루어 환경적인 요인이나 식습관 등도 분명히 고혈압의 발생에 관여할 것으로 예측되는데 이러한 식이의 변화 중 가장 중요한 것이 바로 염분의 섭취량이다⁴⁾. 특히 African-American의 경우 이러한 salt-sensitivity는 상당히 높고⁵⁾, 일반 인구에서도 나이를 먹을수록 증가되는 것으로 보고되고 있다⁶⁾.

저자들은 본태성 고혈압 특히 salt-sensitive hypertension과 신장질환 사이의 상관에 관한 과거의 논문들과 최근의 동물실험 결과를 기술하고자 한다. 고혈압은 그 자체가 질환이라기 보다는 활력 징후의 하나로, 마치 단백뇨가 신장 질환의 징후인 것처럼 고혈압이 신장의 혈관 질환과 세뇨관간질 질환의 징후일 수 있는 여러 가지 가능성을 제시하고자 한다. 단, 본 종설에서 기술되고 있는 신장 혈관의 병변은 2차성 고혈압의 원인 중 5% 정도를 차지하는 신혈관 질환이나 신실질 병변과 구별되는 조기 신장 병변을 의미하는 것임을 미리 밝혀둔다.

본태성 고혈압과 salt sensitivity

정상인에서 혈압이 갑자기 상승하게 되면 염분 배설이 증가하게 된다. 하지만 본태성 고혈압 환자에서는 일정량의 염분 배설을 위해 요구되는 혈압이 더 높게 나타나는 등 ("pressure-natriuresis" 곡선의 우측 편향) 신장의 염분 배설에 장애가 있는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 하지만, 이러한 염분 배설의 장애가 왜 생기는지는 아직 불분명하여 선천적인 신장의 장애 또는 유전적인 인자로 설명되어 왔다. Cowley 등은 고혈압 환자에서 신수질의 혈류 장애로 인한 국소적인 허혈이 발생되며 이는 renin-angiotensin system이나 산화 질소 등의 혈관 활성 물질의 신장 내 농도 변화를 유발시켜 결국은 염분 재흡수 및 혈압의 증가가 발생되는 것으로 설명한 바 있다⁸⁾.

이러한 고혈압 환자에서의 염분 배설에 관한 논란 이외에도 고혈압의 발생에 있어서 염분 섭취의 역할에 관해서도 여러 가지 이견이 있는 상태이다. 노인이나 흑인의 경우 염분 섭취가 증가되면 혈압이 증가되는 이른바 salt sensitivity의 경향이 뚜렷한 반면⁹⁾ 젊은 환자에서는 이러한 경향이 분명하지 않은 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾.

본태성 고혈압 발생과 신장의 혈관 변화 : Fahr와 Goldblatt의 연구

1920년대에 Fahr와 Goldblatt은 고혈압 환자의 대부분에서 신장 세동맥의 비후가 있는 것을 발견하고 이러한 소견이 신장의 허혈을 유도하고 결국은 고혈압의 발생과 관련이 있을 것이라는 가능성을 제시하였다. 하지만 이러한 흥미로운 가설의 제시에도 불구하고 왜 이러한 혈관 병변이 발생되는지 또 혈관의 병변이 어떠한 기전으로 고혈압의 발생을 유도하는지

에 관해서는 설명하지는 못하였다.

신혈관의 병변 (특히 arteriolar sclerosis)은 고혈압 환자의 97%에서 부검 소견으로 확인되어¹¹⁾ 고혈압이 없던 환자의 신장에서 12%의 혈관 병변이 관찰되었던 것과 대조를 이루며, 특히 다른 장기의 혈관 변화는 고혈압의 존재와 무관하여¹²⁾ 신장 혈관 병변이 혈압 상승에 의하여 이차적으로 발생 되었다기 보다는 고혈압 발생의 원인적 역할을 할 수 있음을 시사하고 있다.

신허혈과 고혈압

본태성 고혈압 환자의 신장에서 가장 먼저 발견되는 변화는 사구체 여과율에 비해 훨씬 감소된 신혈류량일 것이다¹³⁾. Cowley 등의 연구에 의하면 이러한 신혈류의 감소는 전체 신장에서 발생하는 것이 아니라 주로 신수질에서 일어나며¹⁴⁾, Dahl salt-sensitive 백서의 경우 L-arginine을 수질내로 주사함으로써 고혈압과 신혈류의 감소를 예방할 수 있다고 하였다¹⁵⁾. 자발성 고혈압 백서에서도 신수입 세동맥의 압력이 증가가 결국은 신수질의 혈류 감소를 초래하고 이는 혈관 수축을 억제하는 약물 (안지오텐신 전환 억제제)이나 혈관 확장을 유도하는 L-arginine 등에 의해 호전되는 소견이 관찰되었다¹⁶⁾.

Acquired renal injury as a mechanism for salt-sensitive hypertension

Dahl salt-sensitive 백서와 같은 유전성 고혈압에서도 신장의 미세혈관 병변과 세뇨관 섬유화는 고혈압의 발생에 선행되었고¹⁷⁾, 유전성 고혈압 쥐의 신장을 정상 쥐에게 이식하였을 때 정상 쥐에서 고혈압이 발생되고, 고혈압성 신장 질환이 있는 흑인에게 정상 혈압의 백인 신장을 이식한 경우 고혈압이 치료되는 등의 소견은 신장 병변 자체가 본태성 고혈압 발생의 중추적 역할을 할 가능성을 시사하는 것이다.

또한 angiotensin II나 phenylephrine 등을 주사한 경우 발생하는 혈관의 병변과 신세뇨관 질환이 salt-sensitive hypertension을 발생시킨다는 연구보고도 있었으며^{18, 19)}, 최근 실험 결과 이러한 신장 병변과 고혈압 발생의 상관성은 노화 동물 모델, cyclosporin의 투여, 저칼륨 식이 등에서도 이미 확인된 바 있다²⁰⁻²³⁾.

따라서 여러 동물 모델에서 다양한 방법으로 신장의 병변을 유도한 경우 고혈압이 발생되었거나 신혈관의 병변이 고혈압 발생보다 이전에 출현하였다는 것으로 실제 본태성 고혈압 환자의 대부분에서 신혈관과 간질의 병변이 관찰되었던 소견과 함께 신장이 본태성 고혈압, 특히 salt-sensitive hypertension의 발생과 밀접한 연관이 있음을 시사하는 소견이라 할 수 있다.

이러한 신장 병변의 발생의 초기 기전은 아마 신장 혈관의 수축이라고 생각되어지는데 신혈관 수축과 이에 따른 신허혈, 염증 세포의 침윤과 각종 성장인자의 활성화에 기인한다고 예측된다. 실제로 신장의 만성 허혈 상태는 신세뇨관 세포 및 간질세포의 증식과 세포의 기질의 합성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다²⁴⁾. 또한 혈관의 수축은 직접적으로 혈관 평활근 세포 및 내피 세포의 증식을 유도하여 arteriopathy를 일으킬 수 있다. 특히 수입세동맥의 병변 (afferent arteriopathy)은 신혈류를 감소시키고 혈관 저항을 증가시켜 신허혈이 악화된다. 이는 신장으로의 염분 부하를 감소시킬 뿐 아니라 renin-angiotensin을 포함한 다른 국소 물질의 분비를 증가시켜 결국은 염분 재흡수가 증가되는 결과를 초래하게 된다.

결 론

정상 신장에 어떠한 원인에 의해서든 혈관의 수축과 신장의 병변 (afferent arteriopathy, 미세혈관의 병변 및 세뇨관 간질의 섬유화 등)이 발생되게 되면 신장 특히 신혈류의 감소에 취약한 부분인 수질과 근처의 피질에 허혈성 변화가 발생하게 되고 신혈관 병변 자체 혹은 신허혈에 의한 각종 인자들이 활성화되어 고혈압, 특히 salt-sensitive hypertension이 발생되게 되고 신손상이 더욱 진행되게 된다. 증가된 혈압에 의해 신장으로의 혈류는 다시 증가되고 염분의 배설능 회복과 함께 신허혈에 기인한 변화들이 일부는 호전될 수 있겠지만 이미 발생한 고혈압은 신장 손상을 진행시키는 다른 인자로서 작용하게 될 것이다. 따라서 salt-sensitive hypertension이 좋아지는 경향을 보이는 것은 일시적인 것으로 고혈압 자체에 의한 혈관 변화가 계속된다면 고혈압, 신손상, 염분 과민성 사이의 악순환이 계속되는 것이다.

따라서, 비록 임상적으로 신장 침범의 증거가 없거

나 분명하지 않은 본태성 고혈압 환자라도 subclinical renal injury가 있을 가능성을 항상 고려하여 영분 섭취 등의 문제에 보다 세심한 주의를 기울여야 할 것이며 향후 신장 손상을 최소화하는 방향으로의 치료가 시도되어야 할 것이다. 또한 신장이 과거 본태성 고혈압에 의한 손상의 “target organ”으로 간주되었던 개념에서 이제는 본태성 고혈압 발생의 원인 장기 즉, “key pathogenetic organ”으로 보다 역동적인 질환의 이해와 치료에 관심을 기울여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Kaplan N: Clinical Hypertension. Baltimore, MD. Williams and Wilkins, pp1-492, 1986
- 2) Munroe PB, Caulfield MJ: Genetics of hypertension. *Curr Opin Genet Dev* 10:325-329, 2000
- 3) Carmelli D, Robinette D, Fabsitz R: Concordance, discordance and prevalence of hypertension in World War II male veteran twins. *J Hypertens* 12:323-328, 1994
- 4) Tobian L: Salt and hypertension. Lessons from animal models that relate to human hypertension. *Hypertension* 17(Suppl 1):152-58, 1991
- 5) Taubes G: The (political) science of salt. *Science* 281:898-901, 1998
- 6) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 275:1590-1597, 1996
- 7) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr: Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 52:584-594, 1972
- 8) Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ: The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 25:663-673, 1995
- 9) Weinberger MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27:481-490, 1996
- 10) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 275:1590-1597, 1996
- 11) Moritz AR, Oldt MR: Arteriolar sclerosis in hypertensive and non-hypertensive individuals. *Am J Pathol* 13:679-728, 1937
- 12) Castleman B, Smithwick RH: The relation of vascular disease to the hypertensive state. *JAMA* 12:1256-1261, 1943
- 13) Bauer JH, Brooks CS, Burch RN: Renal function and hemodynamic studies in low- and normal-renin essential hypertension. *Arch Intern Med* 142:1317-1323, 1982
- 14) Miyata N, Cowley AW Jr: Renal intramedullary infusion of L-arginine prevents reduction of medullary blood flow and hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 33:446-450, 1999
- 15) Lu S, Mattson DL, Cowley AW Jr: Renal medullary captopril delivery lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 23:337-345, 1994
- 16) Johnson RJ, Gordon KL, Giachelli C, Kurth T, Skelton MM, Cowley AW Jr: Tubulointerstitial injury and loss of nitric oxide synthases parallel the development of hypertension in the Dahl-SS rat. *J Hypertens* 18:1497-1505, 2000
- 17) Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P, Suga S, Schwartz SM, Johnson RJ: Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension* 33:1013-1019, 1999
- 18) Johnson RJ, Gordon KL, Suga S, Duijvestijn AM, Griffin K, Bidani A: Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 34:151-159, 1999
- 19) Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama TT, Shankland SJ, Johnson RJ: Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 9:231-242, 1998
- 20) Kang D-H, Kim Y-G, Andoh TF, Gordon KL, Suga S, Mazzali M, Jefferson JA, Hughes J, Bennett W, Schreiner GF, Johnson RJ: Post-cyclosporine-mediated hypertension and nephropathy: amelioration by vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F727-F736, 2001
- 21) Suga S, Phillips MI, Ray PE, Raleigh JA, Vio CP, Kim YG, Mazzali M, Gordon KL, Hughes J, Johnson RJ: Hypokalemia induces renal injury and alterations in intrarenal vasoactive mediators that favor salt sensitivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F620-F629, 2001
- 22) Fine LG, Orphanides C, Norman JT: Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 65:S74-S78, 1998.