

고혈압과 신장

- 신원의 수와 고혈압 (Nephron Number and Hypertension) -

충남대학교 의과대학 내과학교실

이 강 육

원발성 고혈압의 병태생리는 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 이와 관련이 있을 것으로 추정되는 요인들로는 유전적인 요소 이외에도 과도한 염분섭취 및 저류, 레닌-안지오텐신계와 교감신경계의 활성화, 혈관비대, 혈관내피세포 기능장애, 세포막 기능의 변화, 비만, 그리고 인슐린저항성 및 고인슐린혈증 등의 다양한 요인들이 있다. 신장은 특히 수분 및 나트륨 대사, 그리고 레닌-안지오텐신계와 밀접한 관계가 있어 신장자체의 질환 즉 사구체신염이나 신혈관 질환, 신부전증에서 고혈압의 직접적인 원인이 될 수도 있으며 원발성 고혈압의 병태생리에도 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다¹⁾.

고혈압과 신장의 직접적인 관계에 대하여는 Bianchi 등²⁾, Dahl 등³⁾의 연구에서 유전적으로 고혈압이 프로그램 되어 있는 신장을 정상혈압의 실험동물에게 이식했을 때 고혈압이 전이되는 점으로 미루어 신장의 역할을 강조한 바 있다. 또한 Strandgaard⁴⁾ 및 Curtis 등⁵⁾도 사람에서도 이와 유사하게 고혈압과 뇌출혈이 있던 신공여자로부터 신장을 이식 받은 사람이 정상혈압의 신공여자로부터 신장을 이식을 받은 사람들보다 혈압이 유의하게 높았고 원발성 신장질환이 없이 고혈압에 의한 말기 신부전증 환자가 정상혈압을 가진 신공여자로부터 신장이식을 받았을 때 혈압이 정상으로 낮아지는 사실을 발견하여 신장의 어떠한 조건이 사람의 고혈압에 있어서 위험인자로 작용할 수 있음을 확인하였다.

Brenner 등¹⁾은 신장의 여과면적과 고혈압의 위험성은 서로 역상관계가 있다고 하였다. 선천적 또는 후천적으로 어떠한 원인에 의한 기능성 사구체수의 감소는 결과적으로 신장내의 적절한 여과면적을 감소시키게 된다. 이는 또한 고혈압에 대한 신장의 정상적인 생리적 보상반응인 pressure-natriuresis curve가 변동되어 정상 나트륨 섭취와 배출사이의 균형을 이루

기 위하여 보다 높은 혈압이 필요하게 된다고 하였다.

최근 출생 전 모체내에서의 발생 및 성장과정 중에 비유전적인 어떠한 스트레스 요소들에 의하여 영향을 받게 되면 출생 후 성장하면서 후 고혈압이나 심혈관계질환 및 당뇨병 등의 질환 발생과 밀접한 관련이 있다는 연구들⁶⁻⁹⁾이 있었다. 이러한 상황은 임신 주수보다는 출생시의 체중과 더욱 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다. 또한 출생시 저체중은 모체내에서의 영양결핍을 반영하고 이는 신장내 사구체의 발생 및 성장 장애와 밀접한 관계가 있다고 한다.

1. 신장 및 요로계의 발생

신장 및 요로계는 소변을 분비하는 신장과 방광까지 소변을 연결하는 요관, 일시적으로 소변을 저장하는 방광과 소변을 밖으로 배출시키는 통로인 요도로 이루어진다. 발생초기에 요로계는 배자 (embryo)의 등 쪽으로 뻗어있는 중간중배엽 (intermediate mesoderm)으로부터 발달한다. 사람의 배자에서는 전신장 (pronephros), 중간신장 (mesonephros) 및 후신장 (metanephros) 등 3쌍의 신장이 발생한다. 전신장은 사람에서는 흔적으로 기능이 점차 사라지며 원시어류의 신장과 비슷하다고 한다. 중간신장도 태아 초기에 일시적으로 기능을 하다가 영구신장 (후신장)으로 교체된다. 보통 배자발생 3개월 말부터는 소변을 생산하기 시작하여 양수로 유입된다.

영구신장은 두 기원으로부터 발생하는데 후신장결주머니 (metanephric diverticulum) 또는 요관싹 (ureteral bud)과 후신장중배엽 (metanephric mesoderm) 또는 후신장발모체 (metanephric blastema)에서 발생한다. 집합관과 calyces, 요관 및 방광삼각은 요관싹으로부터 형성되고 원위 및 근위세뇨관과 사구체의 상피세포들은 metanephric mesenchyme에서 발달한다. 중간엽세포 (mesenchymal cell)들은 요관

씩 주변으로 모이면서 “comma-shape”이 형성되고 점차 발달하면서 “S-shape”을 거쳐서 점차 “cup-shape”으로 발달하고 평활근 세포와 기원이 같은 혈관간세포 (mesangial cell)들도 사구체로 유입되면서 성숙된 사구체의 형태를 갖추게 된다 (Fig. 1, 2). 이러한 신장의 혈관계 발달과정에 관여하는 요소로는 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 VEGF를 비롯한 혈관형성 성장인자 및 PDGF-BB 또는 PDGF- β 등 여러 성장인자들이 관여될 것으로 추정되며 세뇨관 및 요관의 발달에는 레닌-안지오텐신 계가 관여되는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 그러나 신장의 생성과 발달 분화에 관여하는 물질들은 매우 다양하며 아직 많은 부분들이 알려져 있지 않다 (Table 1).

신장의 기본 기능단위인 신원 (nephron)은 사구체와 세뇨관으로 이루어져 있는데 신원의 원기인 후신장세관은 집합관으로 연결되어 요세관을 형성한다. 이

과정은 발생 8주초부터 시작된다고 한다. 신원의 수는 발생 20-36주 사이에 2배 이상으로 증가된다고 알려져 있다. 따라서 인체발생에 있어서 대부분의 장기들은 세포증식이 임신 제 3기 이전에 주로 일어나는데 신장내 신원의 60%는 임신 제 3기에 형성되고 36주경에 이르러서는 거의 정지하게 된다. 이처럼 신원의 수는 유전적으로 미리 정해져 있지 않고 신장의 발생과정에서 외적인 요인들에 의하여 영향을 받을 수 있다.

2. 신원의 수와 신기능

사람에서 신장내 사구체 수는 매우 다양하여 신장 한쪽에 331,000-2,000,000개까지 보고¹¹⁾되고 있다. 이러한 차이는 신장내 사구체 수의 측정 방법에 의한 차이 때문보다는 실제 사구체 수가 사람마다 차이가 있을 가능성이 높다. 기능적으로도 신원의 수가 많을수록 상대적으로 적은 사람에 비하여는 사구체여과율 및 세뇨관의 기능 면에 있어서 유리할 것으로 추정할 수 있다.

Brenner 등¹²⁾과 Fassi 등¹³⁾은 유전적으로 신원 (nephron)의 수가 적은 경우에 성장하면서 고혈압에 노출될 가능성이 높고 또한 시간이 경과하면서 신장기능의 저하와 관련이 있다고 주장하였다. 그러나 현실적으로 직접 살아있는 사람에서 정확하게 사구체 수를 측정할 수 있는 방법이 없기 때문에 원발성 고혈압이 있는 환자에서 사구체 수를 직접 측정하기는 어렵다. 이에 대하여 최근 Keller 등¹⁴⁾은 사고사한 환자들의 부검결과를 토대로 원발성 고혈압이 있었던 사람들의 사구체 수가 정상 혈압이었던 사람들의 50% 정도밖에 되지 않으며 사구체 용적이 유의하게 대조군에 비하여 증가해 있음을 확인하였다. Hughson 등¹⁵⁾도 최근 사람들을 대상으로 부검을 통한 연구에서 출생시 체중은 출생시의 사구체 수와 밀접한 양의 상관관계가 있다는 사실을 규명했으며 사구체의 크기와는 서로 역상관계가 있기 때문에 성장했을 때 고혈압과 말기 신질환의 위험도 증가와 연관하다고 보고하였다.

사람에서 임신 중에 발육장애가 있는 경우 전체 체중에 대한 신장의 크기가 작아져 있는 것으로 Silver 등¹⁶⁾이 보고했으나 실제 성인 원발성 고혈압 환자들의 신장이 모두 작아져 있지 않고 오히려 신장의 무게나 신피질의 중량이 정상보다 약간 더 높은 경우가 많다고 한다. 또한 oligomeganephronia 는 매우 드문

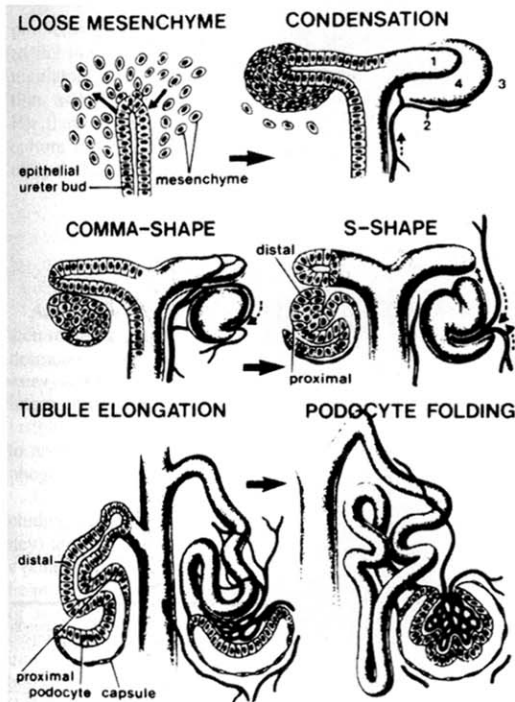


Fig. 1. Schematized development of the nephron. The mutual interaction of the ureteric bud and metanephric mesenchyme results in a series of well-defined steps leading to formation of the nephron (J Cell Biol 107: 1325-1335, 1988).

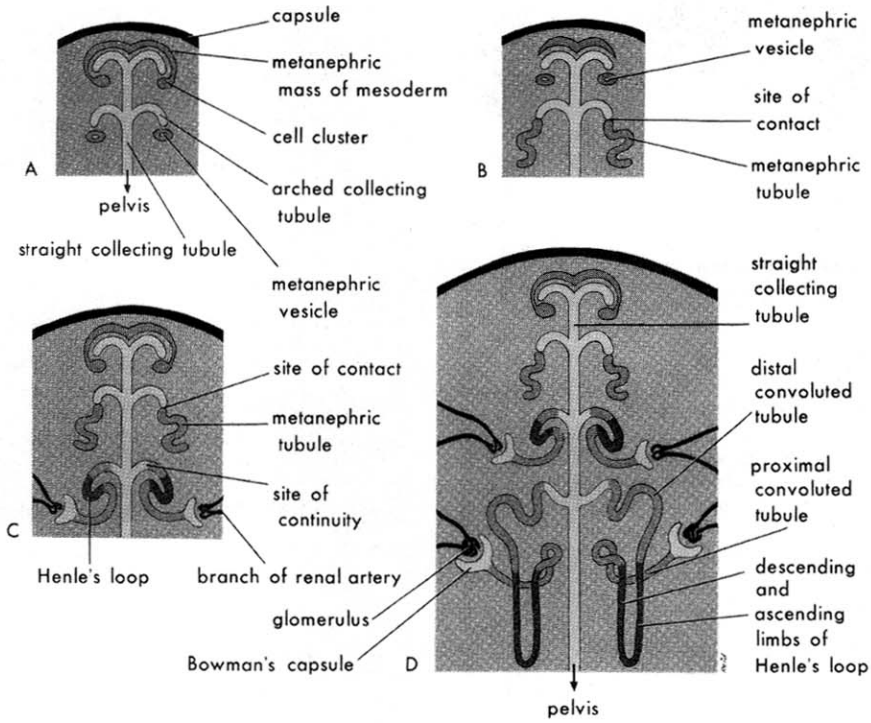


Fig. 2. Diagrammatic sketches illustrating stages in the development of nephrons (A-D). This process commences around the beginning of the eighth week. It has been estimated that by 11 to 13 weeks, approximately 20 percent of nephrons are relatively mature.

유전성 질환인데 양쪽 신장의 발달이 미숙하여 사구체 수가 정상 신장의 20-25% 정도밖에 되지 않고 사구체의 직경도 정상 100-150 μm 에 비하여 250-325 μm 로 매우 커져 있어 고혈압이 조기에 있을 것으로 예상되지만 실제로 고혈압은 드물다고 한다. 또한 신장을 기증한 사람에서는 실제로 사구체 수가 50% 감소하게 되는데 실제로 고혈압이 발생은 정상인보다 약간 높은 정도에 불과하다. 따라서 이러한 사구체 수의 감소와 더불어 신원의 발생과정 중에 신장내 어떠한 변화 및 다른 요소들이 복합적으로 고혈압 발생전에 관여할 가능성이 있다.

3. 출생시 체중과 신원의 수 및 고혈압

1988년 Brenner 등¹²⁾은 출생시 신장내 신원의 수는 성장시의 고혈압발생의 위험도와 역상관계에 있다는 가설을 세웠다. 이러한 가설은 고혈압의 발생 및 유지를 위해서는 나트륨이 체내에서 저류 되도록 하

고 상승된 혈압을 다시 정상으로 환원하려는 중요한 보상작용인 pressure-natriuresis를 방해하는 주로 기전이 신장을 통하여 나타난다는 사실에 기초를 두고 있다. 최근의 여러 연구자들⁶⁻¹¹⁾은 출생 전 모체내에서 발생 및 성장기간 동안에 있었던 어떠한 환경의 변화가 태어난 후 성장함에 따라서 질환으로 발병될 수 있다는 "prenatal programming of disease"에 대한 개념을 발표하였다. 즉 태아기 동안 받은 스트레스는 당시의 태아 생존을 위하여 생리적 또는 형태학적인 변화를 초래하고 이러한 변화는 출생후 장기적으로 건강에 유해한 요소로 작용할 수 있으며 특히 출생시 저체중은 실험동물 및 사람에서 고혈압과 밀접한 관련이 있는 것으로 여러 연구들에서 밝혀졌다. Barker 등^{8, 9, 17)}은 모체내에서의 영양결핍은 개체가 태어나 성장했을 때 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 및 심혈관계질환의 위험도가 높아질 수 있다고 하였다. Monge 등¹⁸⁾은 매우 낮은 체중으로 출생한 소아에서

Table 1. Classes of Molecules in Kidney Development

Transcription factors
Hox-genes
Pax and other homeobox-containing genes
HMG Box proteins
WT-1
Myc-genes
Secreted factors
TGF- β superfamily : TGF- β 1, - β 2, - β 3, inhibins, activins, BMP 2-8
Glial-cell derived neurotrophic factor (GDNF)
Growth factors active through tyrosine kinase : TG- α , EGF, HGF, FGFs, NGF, VEGF, HF, PDGF, ILGF-1, insulin
Wnt : Wnt-1, -2, -3, -3A, -4, 5A, -5B, -6, -7A, -8, -8B, -9, -10
Secreted factor inhibitors
Frzb
Noggin, follistatin, chordin
Receptors
Receptors tyrosine kinase (RTKs)
TGF- β receptors
Wnt receptors

세뇨관기능장애, 요로계 결석증 등을 포함하는 여러 신장질환과 관련이 있다고 보고한 바 있다. 또한 출생 시 저체중은 제 2형 당뇨병 및 Pima 인디언에서 미세알부민뇨 및 알부민뇨와도 직접적인 관계가 있다고 한다. IgA 신병증과 막성사구체신병증에서도 저체중 출생은 이러한 질환의 진행과 관련이 있다는 보고들이 있다¹⁹⁾.

출생 시 저체중은 모체내에서의 영양결핍을 반영하고 이는 신장내 사구체의 발생 및 성장 장애와 밀접한 관계가 있다고 한다. Lucas 등^{20, 21)}은 임신기간 중 사료 섭취를 50% 감소시킨 모체에서 태어난 쥐를 대상으로 한 연구에서 사구체수가 대조군에 비하여 유의하게 적었고 사구체의 직경도 이러한 군에서 대조군보다 더 크다고 보고하였다. 또한 출생 후 3주째 및 18주째 사구체여과율 및 신혈류가 대조군에 비하여 유의하게 감소했으며 18주령에서 사구체 경화를 보인 사구체가 대조군의 2.71%에 비하여 13.1%로 유의하게 높았던 것으로 보고하였다. 그리고 이러한 쥐들에서는 신장조직의 면역형광염색에서 정상 대조군보다 사구체와 세뇨관간질조직에 fibronectin과 desmin이 증가되어 있음을 확인하였다. 이러한 변화는 섭취 칼

로리 양보다는 임신 중 섭취 단백질만을 감소시켰을 때에도 유사한 결과를 보이는 점으로 미루어 단백질 결핍이 신원의 생성 및 발달에 매우 중요한 요인으로 작용하고 있음을 시사한다.

Hoy 등²²⁾은 호주 북부 원주민들은 신부전증의 빈도가 매우 높는데 이들에게서는 영양결핍이 많고 저체중 출생의 빈도가 높으며 저체중으로 출생한 사람들의 단백뇨 발생 위험도가 정상 체중 사람들보다 2.8 배 높다고 보고하였다. Hughson 등¹⁵⁾의 미국 동남부의 흑인 및 백인의 부검 예를 대상으로 한 연구에서 저체중 출생을 보인 사람들에서 월등하게 사구체 수가 적었다고 보고하였다. Lackland 등²³⁾의 보고에 의하면 심혈관계질환 및 신장질환의 유병률이 높은 미국의 남동부에서는 말기 신부전증의 원인으로 당뇨병 및 고혈압이 70% 이상을 차지하며 출생 시 체중이 2.5 kg 이하였던 사람들이 3-3.5 kg 이상이었던 사람보다 말기 신부전증이 나타날 수 있는 상대 위험도가 1.4 배 높다고 강조하였다. Curhan 등²⁴⁾도 사람에서 출생 시 저체중을 유발하는 요인들은 성장했을 때 고혈압과 비만을 유발할 수 있다고 보고하였다.

유전적인 요인에 의하여 고혈압이 유발되는 MWF 쥐에서 Fassi 등¹³⁾은 대조군에 비하여 신장내 사구체 수가 유의하게 적었으며 사구체의 크기가 대조군보다 증가되어 있고 single nephron filtration 및 plasma flow가 증가되어 있음을 확인하였다. Skov 등²⁵⁾도 spontaneous hypertensive rat (SHR)에서 사구체수가 정상혈압 대조군에 비하여 의미 있게 적다고 보고하였다. 그러나 Black 등²⁶⁾은 spontaneously hypertensive rats (SHR)과 Wistar-Kyoto rats (WKY)에서 4주째 서로간의 전체 사구체 수와 여과면적을 비교하였는데 양군간에 유의한 차이를 발견할 수 없어 SHR에서의 고혈압은 사구체 수와 여과면적의 차이에 의한 것으로 설명할 수 없다고 주장하기도 하였다. 또한 Sterzel 등²⁷⁾ 및 Hellmann 등²⁸⁾도 유전적으로 고혈압을 유발하는 salt-sensitive Dahl rat 및 Prague hypertensive rat에서 고혈압의 유발요인으로 사구체 수의 감소보다는 다른 원인에 의한다고 보고한 바 있다. Jones 등²⁹⁾은 태반으로 가는 동맥을 일부 결찰하거나 영양결핍 또는 저단백식이 등 인위적인 조작 없이 자연적으로 저출생으로 태어난 쥐에서는 정상 출생체중의 대조군에 비하여 사구체 수 및 알부민뇨에 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 주장하였다.

4. 출생 전 신원의 발생 및 성장장애의 기전

모체 내에서의 발생과정에서의 사구체 수의 부족이 나타나는 기전은 현재 명확하게 밝혀져 있지 않다. 그러나 어떠한 유전적인 요인 및 태아 발육과정에서의 문제 즉 저체중^{8, 9, 30)}, 비타민 A 결핍³¹⁾ 등이 관여될 것이라는 연구들이 있었으며 Lisile 등³²⁾은 임신 중인 백서 모체에 철 결핍을 유발한 경우 그로부터 태어난 쥐들의 신장내 사구체 수가 대조군 보다 월등하게 적었고 철분이 결핍된 모체에서 태어난 쥐는 출생 후 3개월 및 16개월에 수축기 혈압이 대조군보다 유의하게 높다고 하였다.

Dexamethason은 태아의 폐 발육을 위하여 사용되는 경우가 있는데 Mortiz 등³³⁾은 쥐에서 임신 15-16일경 dexamethason을 2 mg/kg 체중으로 투여한 경우 대조군에 비하여 사구체 수가 출생 후 6-9개월째 약 20% 가량 적었고 혈압도 대조군에 비하여 유의하게 높았다고 보고하였다. 태아는 임신 중에는 모체에서 생성된 glucocorticoid로부터 태반 효소인 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase에 의하여 보호받고 있다. 이 효소는 모체의 glucocorticoid가 태아에 도달하기 전에 불활성화시키는 역할을 담당한다. 발생과정에서 모체의 단백질 결핍은 태반의 이러한 효소의 활성화를 감소시키고 이어서 태아는 모체의 glucocorticoid에 과도하게 노출되고 이러한 요인이 성장시에 고혈압 발생과 관련이 있다는 보고가 있다. Phillips 등³⁴⁾은 저체중 출생은 인슐린 저항성과 관련이 있으며 특히 시상하부-뇌하수체-부신-축의 증가된 활성도와 유관하다고 하였다. 또한 저체중으로 출생한 사람들의 혈청 cortisol 치가 정상체중으로 출생한 사람에 비하여 높아 이러한 요소가 혈압 및 내당능(glucose tolerance)에 영향을 미칠 것으로 주장하였다. 동물실험에서 임신 중 gentamicin을 대량 투여하면 이러한 모체로부터 태어난 쥐의 사구체 수가 적고 성장했을 때에도 사구체경화가 더 잘 나타난다는 연구가 있어 태중에서의 성장과정 중에 독성물질에 노출될 경우에도 신원의 발생 및 성장에 영향을 받을 수 있음을 암시하고 있다. 사람에서 모체내 태아의 발육부전과 관련이 있는 영양결핍외의 다른 요인으로는 흡연이나 고혈압이 관련된다고 알려져 있다.

태반내 성장장애 (intrauterine growth retardation, IUGR)시 신장내 사구체수가 감소하는 명확한

기전은 잘 알려져 있지 않으나 IUGR 자체가 신장내 상대적인 저산소증을 일으키고 이는 레닌-안지오텐신계의 변화를 초래하는데 이러한 변화가 성장시에 고혈압 및 심혈관계질환의 위험인자와 관련이 있다고 한다³⁵⁾. Wood 등³⁶⁾은 임신 중 저단백사료를 투여한 쥐에서 신장내 레닌-안지오텐신계가 억제되어있고 이러한 사실은 이러한 모체에서 태어난 쥐에서는 사구체수의 감소 및 성장시 고혈압의 발생과 밀접하게 관련이 있다고 하였다. Vehaskari 등³⁷⁾은 임신한 쥐에서 저단백사료를 공급했을 때 이러한 모체에서 태어난 쥐들은 대조군보다 사구체수가 유의하게 적었고 시간이 경과하면서 대조군에 비하여 혈압이 점차 의미 있게 증가하였다고 보고하였다. 또한 이러한 모체로부터 태어난 쥐들은 plasma renin activity가 대조군보다 낮았고 aldosterone 치가 유의하게 높아 이들의 고혈압 발생 기전에 사구체 수의 감소 및 수분과 나트륨 저류가 중요한 원인으로 작용할 것으로 보고하였다. Manning 등³⁸⁾은 임신 중 단백질 결핍 모체로부터 태어나 사구체 수가 적은 쥐에서는 sodium transporter의 유전자 및 단백질들이 유의하게 증가하였음을 확인했다. 또한 Bertram 등³⁹⁾은 이러한 쥐들에서 신장내 glucocorticoid 수용체들의 mRNA 및 단백질의 발현이 증가되어 있으며 Na/K ATPase $\alpha 1$ 그리고 $\beta 1$ form이 증가하였다고 하였다. Moritz 등³³⁾은 합성 또는 천연 glucocorticoid들 임신초기에 양에게 투여한 경우 임신 후반기의 양의 태아에서 신장내 angiotensinogen 및 angiotensin II AT1 및 AT2 수용체들의 신장내 유전자발현이 증가하였음을 확인했다.

Pham 등⁴⁰⁾의 연구에 의하면 임신한 백서에서 자궁동맥 일부를 결찰하여 IUGR를 유발한 경우 개체의 신장내 TUNEL 염색상 apoptosis의 증가와 함께 Bcl-2 mRNA가 감소하고 Bax 및 p53 mRNA가 유의하게 증가하는 점으로 미루어 IUGR은 개체의 신장내 apoptosis의 증가를 일으키고 이로 인하여 사구체 수의 감소와 함께 성장시 고혈압의 발생과 유의한 관련이 있을 것으로 추정하였다. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)는 후신장의 요관상피세포 발달에 관여하는 inducer로 알려져 있다⁴¹⁾. 이러한 GDNF 유전자의 한쪽 allele의 소실은 어린 생쥐에서 정상 생쥐보다 사구체 수가 30% 정도 적게 형성된다고 한다. GDNF는 RET와 GFR $\alpha 1$ 수용체

및 coreceptor를 통한 신장의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 GDNF는 Wolffian duct로부터 ureteric duct의 budding을 시작하도록 하여 후신장 (metanephros)에서 요관상피세포가 가지 모양으로 발달하여 새로운 신원을 형성하는 중요한 역할을 가지고 있다고 한다^{41, 42)}. Cullen-McEwen 등⁴³⁾의 연구에 의하면 GDNF의 heterozygous 생쥐 모델에서 출생 14주에 전체 사구체 수가 다른 정상 생쥐에 비하여 30%가 적고 혈압이 18 mmHg 높다고 하였다. 그리고 이들의 연구에서 GDNF heterozygous 생쥐의 사구체 여과율 및 신혈류가 보통생쥐와 차이가 없어 자연적으로 이러한 생쥐의 사구체내에서는 과여과 현상이 일어나고 있음을 간접적으로 규명하여 Brenner 등^{1, 12)}의 가설을 뒷받침하고 있다.

신장은 고혈압에 의하여 합병증이 나타날 수 있는 표적 장기이기도 하지만 동시에 고혈압의 발생과 밀접한 관련이 있는 장기이다. 또한 고혈압 자체가 신장 질환이 있는 환자에서 신기능 악화에 관여하는 중요한 위험 인자이기도 한다. 신장은 체액의 양 조절 및 혈관 활성물질의 생리 대사와 밀접한 관계가 있어 고혈압의 발생기전에 직접적인 관련이 있을 것이다. 이러한 신장의 생리적 기능의 기본 단위는 신원이며 이러한 신원 수의 감소는 pressure-natriuresis curve를 혈압이 높은 쪽으로 이동시키고 체내에 나트륨 저류가 잘 일어날 가능성이 높아질 것이다. 그리고 사구체 수가 감소하게 되면 상대적인 각각의 사구체에 사구체 여과율 증가 및 과여과 현상이 나타날 수 있으며 장기적인 이러한 변화는 신조직의 손상과도 밀접한 관련이 있을 것이다. 사람의 발생과정에서 신장내 신원은 유전적으로 완전하게 미리 정해져 있는 것이 아니며 임신 36주까지도 계속 수가 늘어나기 때문에 이러한 중요한 시기에 비유전적인 요소 즉 영양부족상태나 외적인 영향은 신장내에 신원의 발달을 저해하여 출생시 신원의 수가 과도하게 적어지면서 성장하면서 고혈압에 노출될 가능성이 높다. 이는 출생 전 태중의 발달과정이 성장해서의 건강 상태와 밀접한 관련이 있어 배자 및 태아 시기의 환경이 성장시 건강상태에 대한 비 유전적인 요소로서 매우 중요한 역할을 담당하고 있음을 나타낸다. 그리고 모체내에서의 신원의 발생 및 성장에 대한 발생학적 기전들이 아직은 명확하게 알려져 있지 않아 앞으로 이러한 신원의 발달에 관여하는 요인들에 대한 연구는 장기적인 고혈압 및

신장질환의 예방에 중요한 정보들을 제공할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23:171-175, 1994
- 2) Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D: Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 47:435-448, 1974
- 3) Dahl LK, Heine M, Thompson K: Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ Res* 40:94-101, 1974
- 4) Strandgaard S, Hansen U: Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 19:292 (6527):1041-1044, 1986
- 5) Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Whelchel JD, Jones P, Diethelm AG: Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 309:1009-1015, 1983
- 6) Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJP, Cruddas AM, Fall CHD: Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *B M J* 306:24-27, 1993
- 7) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 9:2(8663):577-580, 1989
- 8) Barker DJ, Martyn CN: The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 46:8-11, 1992
- 9) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36:62-67, 1993
- 10) Mattot V, Moons L, Lupu F, Chernavsky D, Gomez RA, Collen D, Carmeliet P: Loss of the VEGF (164) and VEGF (188) isoforms impairs postnatal glomerular angiogenesis and renal arteriogenesis in mice. *J Am Soc Nephrol* 13: 1548-1560, 2002
- 11) Merlet-Benichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E,

- Freund N, Lelievre-Pegorier M: Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest* **79**:515-527, 1999
- 12) Brenner BM, Garcia DL, Anderson S: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* **1**(4 Pt 1):335-347, 1988
 - 13) Fassi A, Sangalli F, Maffi R, Colombi F, Mohamed EI, Brenner BM, Remuzzi G, Remuzzi A: Progressive glomerular injury in the MWF rat is predicted by inborn nephron deficit. *J Am Soc Nephrol* **9**:1399-1406, 1998
 - 14) Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K: Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* **348**:101-108, 2003
 - 15) Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF: Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int* **63**:2113-2122, 2003
 - 16) Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC: Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* **188**:1320-1325, 2003
 - 17) Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C: Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* **20**:1951-1956, 2002
 - 18) Monge M, Garcia-Nieto VM, Domenech E, Barac-Nieto M, Muros M, Perez-Gonzalez E: Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* **79**:269-273, 1998
 - 19) Zidar N, Cavic MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D: Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron* **79**:28-32, 1998
 - 20) Lucas SR, Costa Silva VL, Miraglia SM, Zaladek Gil F: Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr Nephrol* **11**:719-723, 1997
 - 21) Lucas SR, Miraglia SM, Gil FZ, Coimbra TM: Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* **37**:467-476, 2001
 - 22) Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z: A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* **56**:1072-1077, 1999
 - 23) Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ: Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* **160**:1472-1476, 2000
 - 24) Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ: Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* **94**:1310-1315, 1996
 - 25) Skov K, Nyengaard JR, Korsgaard N, Mulvany MJ: Number and size of renal glomeruli in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* **12**:1373-1376, 1994
 - 26) Black MJ, Wang Y, Bertram JF: Nephron endowment and renal filtration surface area in young spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* **25**:20-26, 2002
 - 27) Sterzel RB, Luft FC, Gao Y, Schnermann J, Briggs JP, Ganten D, Waldherr R, Schnabel E, Kriz W: Renal disease and the development of hypertension in salt-sensitive Dahl rats. *Kidney Int* **33**:1119-1129, 1988
 - 28) Hellmann H, Davis JM, Thurau K: Glomerulus number and blood pressure in the Prague hypertensive rat. *Kidney Int Suppl* **67**:S211-S212, 1998
 - 29) Jones SE, Nyengaard JR, Flyvbjerg A, Bilous RW, Marshall SM: Birth weight has no influence on glomerular number and volume. *Pediatr Nephrol* **16**:340-345, 2001
 - 30) Gennser G, Rymark P, Isberg PE: Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)* **296**(6635):1498-1500, 1988
 - 31) Lelievre-Pegorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T, Merlet-Benichou C: Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int* **54**:1455-1462, 1998
 - 32) Lisle SJ, Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN, Forhead AJ: Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr* **90**:33-39, 2003
 - 33) Moritz KM, Johnson K, Douglas-Denton R, Wintour EM, Dodic M: Maternal glucocorticoid treatment programs alterations in the renin-angiotensin system of the ovine fetal kidney. *Endocrinology* **143**:4455-4463, 2002
 - 34) Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR: Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* **83**:757-760,

- 1998
- 35) Kingdom JC, Hayes M, McQueen J, Howatson AG, Lindop GB : Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtamedullary expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int* **55**: 424-429, 1999
- 36) Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R : Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* **49**:460-467, 2001
- 37) Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J : Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* **59**:238-245, 2001
- 38) Manning J, Beutler K, Knepper MA, Vehaskari VM : Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* **283**:F202-F206, 2002
- 39) Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB : The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase : potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* **142**:2841-2853, 2001
- 40) Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH : Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Epub ahead of print]10.1152/ajpregu.00201, 2003
- 41) Sainio K, Suvanto P, Davies J, Wartiovaara J, Wartiovaara K, Saarma M, Arumae U, Meng X, Lindahl M, Pachnis V, Sariola H : Glial-cell-line-derived neurotrophic factor is required for bud initiation from ureteric epithelium. *Development* **124**:4077-4087, 1997
- 42) Towers PR, Woolf AS, Hardman P : Glial cell line-derived neurotrophic factor stimulates ureteric bud outgrowth and enhances survival of ureteric bud cells in vitro. *Exp Nephrol* **6**:337-351, 1998
- 43) Cullen-McEwen LA, Kett MM, Dowling J, Anderson WP, Bertram JF : Nephron number, renal function, and arterial pressure in aged GDNF heterozygous mice. *Hypertension* **41**:335-340, 2003