

本態性高血壓에서의 血漿 Renin 活性에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 內科學教室

崔康元 · 李正相 · 趙普衍 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

A Study on Plasma Renin Activity in Essential Hypertension

Kang Won Choe, M.D., Jung Sang Lee, M.D., Bo Yeon Cho, M.D.,
Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

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

Radioimmunoassay for the measurement of plasma renin activity (PRA) was performed in 43 normal Koreans and 45 patients with essential hypertension.

Plasma samples were drawn in supine position in the morning and after upright posture for 4 hours.

Urinary sodium excretion rates were measured in the concurrent 24 hour urine samples, as an index of their sodium balance.

The results were as follows:

1. There was an inverse correlation between 24hr sodium excretion and PRA.

The normal values of PRA in supine position ranged from 1.0 to 7.0 ng/ml/hr. when 24 hour sodium excretion were between 50 to 150 mEq. PRA in elderly tended to be low.

2. When stimulated by 4 hour upright posture, PRA increased by 2.6 times from the baseline value.

3. Of the 45 patients with essential hypertension, PRA was low in 10 cases (22.2%), normal in 28 cases (62.2%), and high in 7 cases (15.6%).

4. In the normal and high renin groups, who tended to be younger in ages, mean diastolic blood pressure and BUN were higher than in low renin group. Though hypertensive retinopathy and left ventricular hypertrophy in ECG were more prevalent in the former, no significant differences were noted as in the case of serum cholesterol.

5. There were 8 cases of cardiovascular complications (7 with cerebral vascular accident, 1 with myocardial infarction); 3 in low renin group (30%), 2 in normal renin (7.1%) and 3 in high renin group (42.9%). This figure indicated higher rate of cardiovascular complications in high renin groups, and lower rate in normal renin group. But the incidence of the complication was not significantly low in low renin group.

緒 論

1898년 Tigerstedt와 Bergman¹⁾에 의하여 腎抽出物內에 昇壓物인 renin의 存在가 示唆되고 그 후 Goldblatt²⁾등이 개의 腎動脈을 結紮하여 腎虛血에 依한 實驗的高血壓를 만드는 데 처음으로 成功한 以來, renin-angiotensin系는 aldosterone 分泌調節과 血管收縮作用에 依한 體液電解質代謝 및 血壓調節機能에 있어서 極히 重要な 役割을 함이 알려지게 되었다. 그에 따라 血漿 renin 活性(plasma renin activity: PRA)의 測定은 原發性 aldosteronism³⁾과 腎血管性高血壓⁴⁾ 診斷에 必須의인 位置를 차지하게 되었을 뿐 아니라, 慢性腎不全時의 高血壓⁵⁾ 및 惡性高血壓⁶⁾의 病態生理를 理解하는 데에도 큰 寄與를 하게 되었고 또 最近에는 PRA值가 本態性高血壓의 分類, 治療 및 豫後의 評價에 있어서도 主要指標가 될 수 있음이 밝혀지게 되었다⁶⁾.

이러한 臨床의 重要性에도 不拘하고, PRA의 測定이 보편화되지 못한 것은 從來의 生物學的 檢査法이 지닌 여러 缺點 때문이었다^{8,9)}.

그러나 最近에 angiotensin의 放射免疫測定法이 開發됨으로써^{10,11)} angiotensin I 및 II를 正確, 迅速하며, 比較的 容易하게 測定할 수 있게 됨에 따라 廣範圍하게 臨床의으로 應用을 보게 되었다.

그러나 renin-angiotensin의 放射免疫測定法도 아직은 技術的 乃至 方法論的 問題點이 完全히 解決된 것은 아니며⁹⁾, 여기에 正常人의 PRA도 試料採取條件²³⁾, 年齡²⁴⁾, 性別²⁵⁾, 人種²⁶⁾에 따라 正常範圍에 差異가 있어 報告者마다 적지 않은 異見이 있음을 알 수 있다.

最近 우리나라에서도 높은 高血壓의 發病率¹³⁾과 이에 따른 높은 死亡率에 留意하여, 우리 나라에서도 高血壓를 爲始한 여러 疾患에서의 renin-angiotensin系 變化에 對해 많은 關心을 갖게 되었고 이에 對한 몇몇 研究가 報告된 바 있다¹²⁻¹⁴⁾.

現在 많은 研究의 對象이 되고 있는 本態性高血壓의 PRA에 依한 分類의 妥當性, 病態生理, 治療 및 豫後上의 臨床의 意義에 對한 諸問題가 있으며, 이는 本態性 高血壓 自體의 여러 異質性이 問題가 될 뿐 아니라, 上記한 여러 要因을 充分히 고려한 正常值의 決定이 어려운 데에도 그 原因의 一部가 있으므로 Na balance에 따른 PRA의 正常值의 確立이 우선 시급한 問題라 하겠다.

著者는 韓國人의 血漿 renin 活性의 正常範圍를 決

定하고, 本態性高血壓患者에서 PRA를 基礎로한 分類 및 各群의 臨床의 異特性和 豫後上의 몇가지 問題點을 觀察하기 위하여 angiotensin I의 放射免疫學的 測定을 施行하고 몇가지의 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實驗對象 및 方法

實驗對象: 1974년 3월부터 1975년 2월 사이에 서울 大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 來院한 사람을 對象으로 하였다. 正常對照群은 男子 31例, 女子 12例, 總 43例이었으며, 被驗者의 年齡은 20歲에서 65歲사이에 있었고(平均 39歲), 本態性高血壓患者는 總 45例로 그 中 男子 24例, 女子 21例였고, 年齡은 23歲에서 76歲(平均 52歲) 사이에 있었다.

擴張期血壓이 2回以上에서 90 mmHg 以上을 나타내는 患者에서 高血壓에 對한 一般的인 檢査以外에 rapid sequence pyelography(RSP)와 renogram을 施行하고, 必要한 경우 24時間尿에서의 17-ketosteroid, 17-hydroxy corticosteroid, VMA, T₄, 腎動脈攝影等을 施行하여 高血壓에 對한 分明한 原因이 發見되지 않으면 本態性高血壓으로 判定하였다. 血漿 renin 活性測定前 3週以內에 血壓降下劑나 利尿劑를 使用했던 患者는 本 研究對象에서 除外하였다. 本態性高血壓 患者의 境遇, PRA值에 따라 正常 renin 群, 高 renin 群, 低 renin 群으로 分類하였다.

測定方法: 患者 및 正常群은 食鹽攝取의 制限없이 24時間尿를 採取하여 尿中의 總 Na 및 K를 測定하였고 尿中 Na를 Na balance의 指標로 하였다. 24時間尿의 수집이 끝나는 날 아침 起床前에 臥位에서 10 cc의 靜脈血을 0.04 M EDTA-2Na가 들어 있는 試驗管에 採取하였고, 一部에선 4時間 동안 立位 및 步行케 뒤에 다시 採血하였다. 試料는 곧 4°C에서 20分 동안 遠沈하여 血漿을 分離하여 -20°C에 保管하였다. 血漿 renin 活性은 Dainabot社의 RENIN-RIA KIT(radioimmunoassay kit for angiotensin D)을 使用하였다.

Converting enzyme 및 angiotensinase를 抑制하기 爲한 抑制劑로서는 8-hydroxyquinoline, dimercaprol(BAL), tween 20의 混合液을 使用하였다.

血漿 renin 活性의 放射免疫學的 測定法의 概要를 略述하면 다음과 같다.

A. 血漿試料의 孵化 및 脫蛋白

1. 희석된 抑制劑混合液(inhibitor mixture) 1 ml를 血漿試料 1 ml에 넣은 후, 37°C에서 2時間 동안 孵化

시킨다.

2. 孵化가 끝난 後, 끓는 물에서 10分間 加熱한다.
3. 冷却시킨 뒤 3,000 rpm 으로 20分間 遠沈한 後 上層液을 採取한다.

B. 反應過程

1. 各 試驗管에 1 M trisacetate buffer(pH 7.4, 1% lysozyme 과 0.001% trimerosal 含有) 0.5 ml 를 標準曲線用 試驗管內에는 buffer 0.4 ml 와 angiotensin I free serum 0.1 ml 를 넣는다.
2. A 項의 過程에서 얻은 上層液 0.1 ml 를 各 試驗管에 넣고, 標準曲線用 試驗管에는 0~8 ng/ml 농도의 angiotensin I 標準液 0.1 ml 를 加한다.
3. Angiotensin I-125 溶液 0.1 ml 를 各 試驗管에 넣는다.

4. 다음에 angiotensin I 抗血清(rabbit)을 녹여 잘 혼든 뒤 0.1 ml 씩 各 試驗管에 넣는다.
5. 各 試驗管을 잘 혼든 뒤 parafilm 으로 덮은 다음 4°C 에서 24時間 孵化시킨다.

C. 結合-遊離型의 分離 및 計算

1. 孵化가 끝난 뒤 0.2 ml 의 charcoal-dextran 混濁液을 各 試驗管에 添加한다.
2. Vortex mixer 로 3~5 秒間 混合시킨 다음, 4°C 에서 20分間 放置한다.
3. 4~10°C 에서 3,000 rpm 으로 20分間 遠沈한 後 上層液을 버린다.
4. 各 試驗管에 남은 沈澱物의 放射能을 計測하여 線放射能에 對한 沈澱放射能의 比를 %로 表示한다.

D. Angiotensin I 濃度計算 및 PRA 의 測定

1. 여러 濃度의 angiotensin I 에 있어서의 precipitate %를 plot 하여 標準曲線을 作成한다.
2. 위에서 얻은 標準曲線으로부터 各 試料의 precipitate %에 對應하는 angiotensin I 의 濃度를 計算한다.
3. 血漿 renin 活性은 37°C 에서 孵化시켰을 때 血漿 1 ml 에서 1時間에 生成되는 angiotensin I 의 量을 nanogram 으로 表示한다.

成 績

1. Renin RIA Kit(Dainabot)에 依한 angiotensin I 의 放射免疫測定時 얻은 標準曲線은 Fig. 1에 表示된 바와 같다.
이 曲線에서 最小測定可能值는 angiotensin I 0.1 ng/ml 이었다.

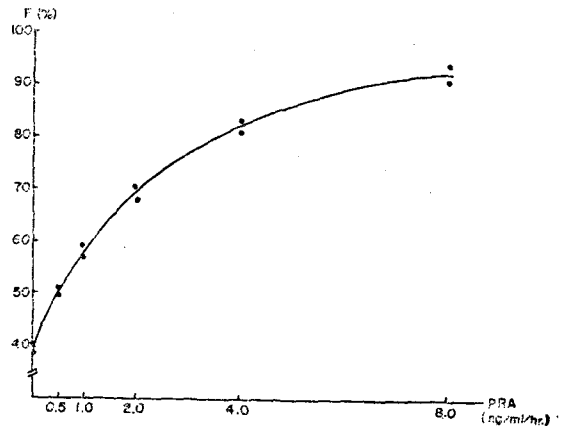


Fig. 1. Standard curve of reinin radioimmunoassay.

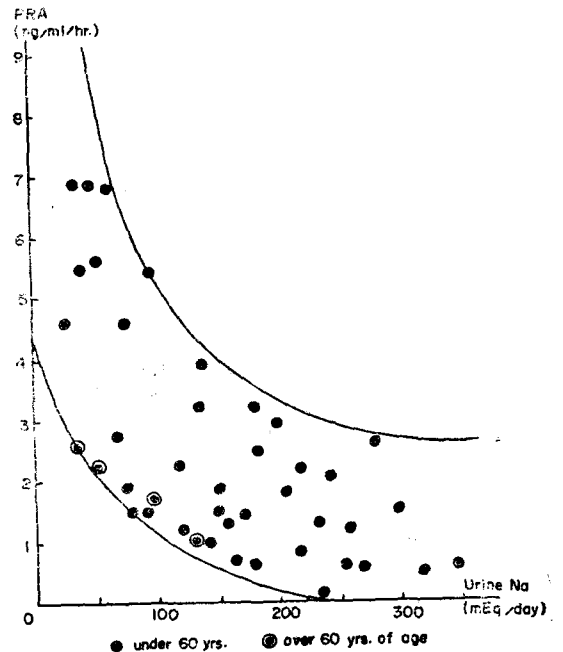


Fig. 2. Plasma renin activity in normal Koreans.

2. 正常對照群에서의 血漿 renin 活性(PRA로 略함) 43例의 正常人에서 24時間尿內의 Na 排泄量(mEq/24hours)에 對比시킨 安靜臥位에서의 PRA 值의 分布는 Fig. 2에서 表示된 바와 같으며, PRA는 24時間

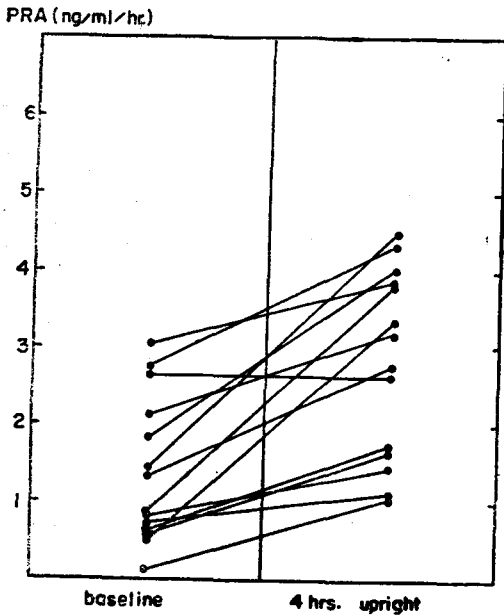


Fig. 3. Comparison of PRA at rest and 4 hours upright position.

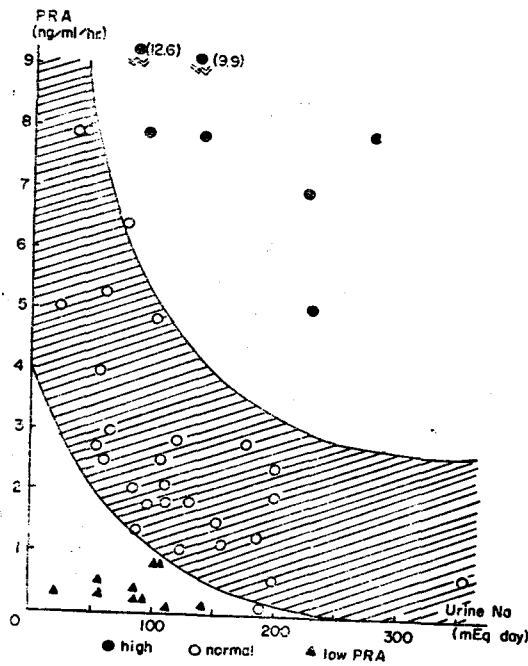


Fig. 4. Plasma renin activity in essential hypertension (shaded areas are normal range).

Na 排泄量과 逆相關關係를 보이고 있다.

또 各者の Na 平衡의 廣範圍한 差異(30~347mEq)로 因하여 正常人의 PRA 値도 0.1 ng/ml/hr 로부터 7.0 ng/ml/hr 까지 廣範圍한 變化를 나타냈으며 24時間 Na 排泄量이 50~150 mEq 範圍에 있을 때의 PRA 는 1.0~7.0 ng/ml/hr 사이에 그리고 Na 排泄이 150 mEq 이상일 때에는 0.1~3.2 ng/ml/hr 범위에 있었다.

60歲 以上の 年齡群에 屬하는 4例에서는 Fig. 2에 表示된 바와 같이 PRA 正常範圍의 下限에 屬하였으나, 例數가 적어서 一般的인 結論을 얻기는 困難하였다.

3. 立位 및 步行에 依한 PRA 의 變動

14例의 正常人에서 4時間 동안 立位 및 步行케 하여 刺戟을 加한 後의 PRA 는 基底 PRA 에 比하여 거의 增加가 없는 症例로부터 10倍까지의 增加를 보이는 症例가 있었으며, 平均 2.6倍의 PRA 增加를 나타내었다 (Fig. 3)

4. 本態性高血壓에서의 PRA

45例의 本態性高血壓患者의 PRA 는 Fig. 4. 에 表示된 바와 같다. 即 45例中 PRA 가 正常範圍에 屬하는

Table 1. Clinical characteristics of 45 patients with Essential Hypertension and High, Normal and Low Plasma Renin Activity

	Low	Normal	High
No. of patients	10	28	7
% of total	22.2	62.2	15.6
Age(years)	57± 9.1*	51.5±13.6	49.0±15.6
Sex			
Male	6	14	4
Female	4	14	3
Mean diastolic B.P. (mmHg)	106±16.2	118±16.2	118±18.4
BUN (mg/dl)	15.0±5.6	27.3±11.0	25.8±13.7
Cholesterol (mg/dl)	256±49.1	221.1±42.0	219.6±32.2
Hypertensive retinopathy (over K-W III)	0	2	1
LVH in ECG	2	11	4
Cardiovascular complications			
CVA**	3	2	2
MI***	0	0	1
Total	3	2	3
% of complication	30%	7.1%	42.9%

* Mean±S.D.

** Cerebral vascular accident

*** Myocardial infarction

患者가 28例(62.2%), 正常보다 높은 患者가 7例(15.6%), 正常보다 낮은 患者가 10例(22.2%)이었다.

5. PRA 値를 基準으로 하여 分類한 本態性高血壓의 各 亞型的 臨床的 特性

3개의 renin 亞型(低, 正常, 高 PRA) 各各에 臨床的 特性은 Table 1에 要約된 바와 같다.

1) 年齡別로 보면 低 renin 群이 57.0±9.1歲로서 가장 높은 年齡分布를 보였고 高 renin 群은 49.0±15.6歲로서 가장 낮은 年齡分布를 나타냈으나 三者간의 統計的으로 有意한 差異는 認定되지 않았다 (p>0.1)

2) 性別은 低 renin 群에서 男子가 6例(60%), 正常 renin 群에서 14例(50%), 高 renin 群에서 4例(57.1%)로서 차이가 없었다. (p>0.1)

3) 眼底檢査上 高血壓性網膜變化가 Keith-Wagener Grade III 以上인 症例은 正常 renin 群에 2例, 高 renin 群에 1例이었고, 低 renin 群에서는 한 사람도 없었으나 有意한 差異는 없었다. (p>0.1)

心電圖上 左心室肥大所見은 低 renin 群에서는 2例(20%), 正常 renin 群에서 11例(39.3%), 高 renin 群에서 4例(57.1%)로써 正常 및 高 renin 群에서의 左心室肥大的 빈도가 많은 傾向은 있었으나 有意한 差異가 없었다(p>0.1)

平均擴張期血壓은 各各 正常 및 高 renin 群이 118.0±16.2 mmHg, 118.0±18.4 mmHg 로써 低 renin 群의 106.7±16.2 mmHg 에 比하여 正常 renin 群에서 有意한 上昇을 보였따(p<0.05). Cholesterol 値는 3 renin 群間에 有意한 차이가 發見되지 않았다(p>0.1).

4) 主要心脈管系合併症

腦卒中은 低 renin 群에서 3例(30%), 正常 renin 群에서 2例(7.1%), 高 renin 群에서 2例(28.6%)로써 正常 renin 群에서 낮은 頻度를 나타내었고(p<0.05) 心筋硬塞 1例을 包含하면 高 renin 群에서의 心脈管系合併症의 빈도는 3例로써 가장 높은 比率을 보이나(42.9%), 統計的으로 有意한 差異는 없었으며(p=0.07), 低 renin 群이나 正常 高 renin 群의 合併症 頻度도 有意한 差異가 없었다(p>0.1).

考 察

腎抽出物內的 昇壓物費로서 Tigerstedt 와 Bergman¹⁾에 依하여 最初로 記述된 renin 은 그 後 Goldblatt²⁾ 등에 依하여 腎血流量의 減少가 腎臟으로부터의 renin 分泌의 主要 促進因子이며, 實驗的인 高血壓에서 뿐 아니라, 腎血管性高血壓과 같은 二次性 高血壓^{3,15)}의 病

因에 있어서도 注目을 받게 되었다는 것은 이미 緒論에 記述한 바와 같다.

Renin 은 腎의 旁絲毬體細胞에서 分泌되는 酵素로써¹⁶⁾ 肝에서 生産되는 α₂-globulin 인 renin substrate 에 作用하여, decapeptide 인 angiotensin I 으로 되고¹⁷⁾, 이것은 다시 肺, 血漿, 腎등에 存在하는 converting enzyme 에 依하여 強力한 血管收縮劑이며 aldosterone 生産의 主要刺戟物質인 octapeptide 인 angiotensin II 로 된다.

最近 converting enzyme 抑制劑와 angiotensin II 에 特異的인 競合的 抑制劑가 開發됨에 따라^{18,19)} renin-angiotensin 系의 生理的 및 病理的 狀態에서의 役割에 대한 研究와 治療面에서 많은 進展을 期待할 수 있게 되었다.

renin-angiotensin 系에 對한 關心과 研究가 깊어 감에 따라 從來 angiotensin II 의 平滑筋收縮作用을 利用한 生物學的 檢査法에 몇가지 限界點을 克服할 수 있는 새로운 方法을 模索하게 되었다. 即 지금까지의 여러 研究成果가 生物學的 檢査法을 통해서 이루어진 것이 事實이나, angiotensin II 의 標準化(standardization)나 再現性(reproducibility)에 一貫性이 不足하고, 試料處理에 時間이 많이 걸린다는 點과, 特히 銳敏性과 特異性이 缺如되어 廣範圍한 臨床的 應用에는 適合하지 못하였다^{8,9)}.

이에 따라 正確性, 特異性 및 再現性이 優秀하고 比較的 短時間內에 多量의 試料을 處理할 수 있는 angiotensin 의 放射免疫測定法이 開發되어^{10,11)}, 廣範圍한 臨床的 應用을 보게 되었다.

Angiotensin II 의 放射免疫測定法은 活性型物質을 直接 測定한다는 長點은 있으나 converting enzyme 의 作用에 適合한 條件은 同時에 angiotensinase 의 作用을 促進하는 技術的難點이 있어 正確성과 銳敏성이 낮기 때문에²⁰⁾ angiotensin I 의 生成率로써 PRA 를 表示하는 것이 보다 正確하고, 一般的인 方法이다.

24時間 尿內的 Na 를 Na balance 의 指標로 하여 安靜臥位時의 PRA 를 對應시켜 著者는 正常 韓國人에서 의 PRA 의 nomogram 作成을 試圖해 보았다. 任意의 食鹽攝取下에 測定한 PRA 正常值을 一定한 食鹽攝取下에 測定한 PRA 正常值와 比較하는에는 難點이 있으나, Cohen²¹⁾ 등이 臥位에서 測定한 PRA 보다 上限이 約 1 ng/ml/hr 가량 높으며, 이런 現象은 對象群의 年齡, 人種的 差異, 測定方法上의 差異등도 있겠으나 食鹽制限이 없는 경우에는 같은 Na balance 에서도 一般的으로 높은 PRA 値가 나올 수 있음이 알려졌다

22). 또 Sealey 등²¹⁾의 nomogram에서는 Na排泄量이 50~150 mEq/24hr 사이에서 1.4~6.3 ng/ml/hr로서 著者の 1.0~7.0 ng/ml/hr보다 下限도 亦是 더 높은 傾向을 보이고 있는 바, 이것은 Sealey 등의 患者에서 施行한 立位刺戟에 起因한 것이 아닌가 생각된다. PRA는 試料採取當時의 여러 條件이나 放射免疫測定時의 諸條件²³⁾에 左右될 뿐 아니라, 年齡²⁴⁾, 性別²⁵⁾, 人種²⁶⁾에 따라서 相當한 差異가 있음이 알려져 있다. 特히 年齡에 依한 影響은 注目할 만하며, 成人에선 年齡이 增加함에 따라 PRA가 減少하여 70歲에선 20歲에 比하여 PRA가 35% 程度의 低下된다고 한다^{8, 24)}.

著者が 對象으로 하였던 對照群中 60歲 以上の 人에서는 PRA가 모두 正常範圍의 下限에 屬하는 年齡에 依한 PRA의 減少를 示唆하였으나 例數가 적어 一般의 結論을 얻지는 못하였다.

1964年 Conn 등⁷⁾이 原發性 aldosteronism 患者에서 PRA가 甚히 抑制되어 있음을 發見하여 低 PRA를 原發性 aldosteronism 發見의 指標로 使用하기 始作하자 aldosterone 分泌의 增加가 없는 本態性高血壓의 相當數에서 PRA가 抑制되어 있음을 發見하였다. ^{6, 12, 13, 25, 27~29)}

本態性高血壓에서의 低 renin 群이란 이처럼 基底 PRA가 減少되어 있고, 低鹽食餌, 立位 혹은 利尿劑投與 등의 刺戟操作에 依해서도 PRA 增加가 顯著히 鈍化되어 있는 群을 指稱하는 것으로서, 原發性 aldosteronism 에서와 같은 aldosterone의 分泌增加가 없는 것이 特徵이나 低 renin 群을 定義하는 實際的인 基準은 아직 完全히 標準化되어 있지는 못한 狀態에 있다. 低 renin 群에서의 이러한 PRA 減少 乃至 增加鈍化의 原因及 病理機轉은 아직도 不明한 狀態에 있으나 原發性 aldosteronism 에서 보는 바와 같이 어떤 未確認 鑛質 corticoid의 增加에 起因한 細胞外液의 容積增加로 因하여 PRA의 減少^{30, 31)}가 招來되지 않나 하는 可能性이 關心의 焦點이 되고 있다.

Jose 등³²⁾은 low renin 群에서 血漿 및 細胞外液容積의 增加를 觀察하였으나 Birkenhager³³⁾, Woods³⁴⁾ 등은 이러한 增加를 發見하지 못하였다. 따라서 現在로서는 細胞外液이나 血漿容積增加의 直接的이고 明確한 證據는 없다고 할 수 있다. 그러나 이와 關聯해서 한 가지 興味있는 事實은 低 renin 群에서 利尿劑에 依한 體重減少 및 血壓降下, 特히 spironolactone에 대한 血壓降下 효과가 보다 顯著하다는 事實과^{30, 32, 34)} 少數의 患者에선 尿나 血漿內 deoxycorticosterone(DOC) 增加가 觀察되고³⁶⁾, 唾液內의 Na/K 比의 減少가 있다는 報告²⁵⁾와 아울러 어떤 未確認 鑛質 corticoid의 存在를

暗示하는 바 있으나, 低 renin 群에서 이런 鑛質 corticoid 過度에 依해 생길 것이 기대되는 aldosterone의 分泌減少와 血清 K⁺ 値의 低下가 觀察되지 않는 點³⁴⁾으로 보아 이런 可能性은 아직 그리 크다고는 할 수 없다. 最近 Laragh²⁷⁾ 등은 K⁺의 正常的인 排泄에 障礙가 있으며, 이로 因하여 PRA는 抑制되고, aldosterone 媒介에 依한 體液容積增加로 因한 高血壓이 생길 수 있음을 示唆하였으나, 다른 著者들은 이것을 確認하지 못 하였다^{34, 36)}.

또 하나의 病因論的 可能性은 β -adrenergic receptor system의 鈍화로써 α -adrenergic system의 血管收縮作用이 支配의 作用으로 되어 血壓上昇과 renin 分泌의 減少를 招來하게 되며, 立位에 依한 尿中 norepinephrine 增加가 鈍化되어 있다는 報告³⁹⁾가 이를 뒷받침하고 있으나, 아직은 確實한 結論을 내리기 困難한 段階에 있다. 或者是 低 renin 群이 하나의 獨立的인 疾患이라고 보다는 本態性高血壓에 있어서 어떤 한 時期를 나타내는 것으로서 血壓上昇에 依한 PRA의 可抑制性(suppressibility)이 增加된 때에 나타난다고 主張하기도 하여⁴⁰⁾, 低 renin 群의 概念定立 問題도 完全히 解決되어 있지 않은 狀態에 있다.

本態性高血壓에서 低 renin 群이 차지하는 比率에 對해서도 報告者마다 相當한 差異를 보이고 있으며, 著者の 境遇는 22.2%로써 宋¹²⁾, 孫¹³⁾ 등의 22.2%, 22.5%나, Brunner⁶⁾, Weinberger²⁹⁾, Christlieb²⁸⁾의 27%, 22%, 24%와 類似하나, Mroczek⁴¹⁾ 등의 42% 보다는 훨씬 낮다.

著者が 觀察한 患者에서는 低 renin 群은 平均年齡이 57歲로써 49歲의 高 renin 群이나 51.5歲인 正常 renin 群보다는 높은 年齡分佈를 나타내었고, 平均擴張期血壓이나 BUN는 正常 및 高 renin 群이 有意하게 높은 値를 보여, 正常 및 高 renin 群에서 血壓上昇 및 腎機能의 障礙가 甚함을 示唆하였다. 心電圖上 左心室肥大나 甚한 網膜變化는 亦是 正常 및 高 renin 群에서 많은 傾向은 있었으나 有意한 差異는 보이지 않았다. 性別 差異나 血清 cholesterol 値에는 差異가 없었다.

各 renin 亞型間의 心脈管系合併症은 高 renin 群 7例中 3例에서 腦卒中 및 心筋梗塞이 있어 가장 높은 合併率을 보였고, 低 renin 群의 境遇에는 10例中 3例에는 腦卒中이 있었으며, 正常 renin 群의 境遇에는 28例中 2例로써 가장 낮은 合併症의 頻度를 나타냈다.

低 renin 群과 正常 및 高 renin 群의 合併症 併發率은 有意한 差異가 發見되지 않았다. 이것은 Laragh, Brunner⁶⁾, Christlieb²⁸⁾ 등의 研究 結果와는 合致되지

않는다. 卽 Brunner 등은 10年間 觀察에서 正常 및 高 renin 群에서의 心脈管系 合併率이 各各 11% 및 14% 인데 反해, 低 renin 群에서는 心脈管系合併症이 全然 없었고, 따라서 本態性高血壓에서 renin이 "risk factor" 로서 作用한다고 主張하였다. 그들은 本態性高血壓 患者中 低 renin 群은 獨自의 病態生理學的 基盤을 가지며, 보다 더 良性的 自然經過를 나타내고, 따라서 治療에 있어서도 renin 値를 治療指針으로 하여, 血壓 上昇 뿐 아니라, PRA의 異常을 교정해 주는 것이 治療目標가 될 수 있음을 示唆하였다.^{6,22)} 그러나 이에 對해서는 많은 反論이 提起되어 있으며, 아직껏 意見의 一致를 보지 못하는 狀態에 있다. 卽 Mroczek⁴¹⁾, Genest⁴²⁾, Doyle⁴³⁾ 등은 低 renin 群에서 心脈管系의 合併症發生率이 낮다는 證據를 發見하지 못하였다.

低 renin 群의 頻度差異나 上記한 心脈管系 合併症發生에 關한 論爭의 原因의 一部는 各 著者마다 相異한 操作 및 測定條件을 使用한다는 點에 있다. 卽 renin 分泌를 刺戟시키는 操作에 있어서 患者에게 許容하는 低食鹽의 程度, 起立位, furosemide 등의 利尿劑投與, 或은 起立位와 furosemide 併用 등 renin 分泌刺戟條件이 標準化되어 있지 않으며, PRA 測定時 angiotensin I 을 生成시킬 때의 pH 나 孵化時間 converting enzyme 이나 angiotensinase 의 抑制劑의 種類선택 등 技術的인 問題도 關與할 것이다.²³⁾ 또한 低 renin 群을 分類할 때 PRA 値의 再現性이 問題된다. 卽 Crane 등²⁵⁾ 은 低 PRA 群患者 85例中 22%가 再試驗時 正常 PRA 反應을 나타냈음을 報告하였고, 따라서 이처럼 때에 따라 PRA 가 다른 樣狀을 보이는 境遇, 前述한 바와 같이 低 renin 群을 하나의 獨立된 疾患보다는 本態性高血壓에 있어서 한 時期를 代表하는 것으로 해석할 수 있다.^{40,44)}

또 留意해야 할 것은 前述한 바와 같은 年齡, 人種, 性別의 PRA 에 對한 影響이다. 低 renin 群의 年齡은 正常乃至 高 renin 群보다 높다는 報告가 많으며,^{6,44)} 低 renin 의 頻度は 20세~29세 年齡群에서는 0% 이나 70세에서 79세까지 사이에서는 33%로 增加된다는 報告도 있다.²⁴⁾ 따라서 低 renin 群의 定立에는 그 年齡에서의 正常範圍와 比較해야 할 必要가 있을 것 같다.

低 renin 群에서 女性이 많다는 報告가 相當數 였으나^{25,30)}, 著者の 경우 男性이 60%를 占하고, 있어 이들의 報告와는 合致되지 않았다. 黑人에서 低 renin 群의 比率이 크다는 事實은 一般的으로 認定되고 있으며 Brunner⁶⁾, Mroczek⁴¹⁾ 등은 黑人의 本態性高血壓 患者

의 42%가 低 renin 群에 屬한다고 하였다. 이와 같이 黑人에서의 本態性高血壓에서 低 renin 이 많다는 事實은 確實히 說明되고 있지는 않으나, 高血壓 自體에 關聯되기 보다는 어떤 遺傳的 要素나 或은 高鹽食餌에 起因되리라고 생각하기도 한다.⁸⁾ 以上과 같은 諸難點이 解決되기 前에는 renin subgroup 에 關한 問題는 完全히 解決되기 困難하며, 이러한 意味에서 年齡, 性別, 人種 등의 차이에 따르는 精確한 正常値의 決定이 時急한 先決問題이며, 自然經過 乃至 豫後의 問題解決에는 相當히 時間이 必要할 것으로 생각된다.

結 論

著者は 正常人 43例와 本態性高血壓患者 45例를 對象으로 24時間尿中 Na 排泄量과 放射免疫測定法에 依한 血漿 renin 活性値를 測定하여 正常 韓國人에서의 Na balance 에 따른 PRA 의 正常値를 nomogram 으로 表示하였으며, 이 nomogram 에 依하여 本態性高血壓患者를 低 renin 群, 正常 renin 群, 高 renin 群으로 分類하여 各群의 臨床의 特性을 比較觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常韓國人の 安靜臥位에서의 血漿 renin 活性은 0.1~7.0 ng/ml/hr 였고, 24時間尿中 Na 이 50~150 mEq 때의 PRA 는 1.0~7.0 ng/ml/hr 사이에 있었다. 60세 以上인 사람에서는 PRA 値가 正常範圍의 下限을 占하였다.

2) 4時間동안 立位 및 步行한 後의 PRA 値는 基底 PRA 보다 2.6倍의 境加를 보였다.

3) 45例의 本態性 高血壓患者中 低 renin 群은 10例 (22.2%), 正常 renin 群은 28例(62.2%) 高 renin 群은 7例(15.6%)였다.

4) 正常 및 高 renin 群에서는 低 renin 群에 比해 平均年齡이 젊고, 平均擴張期血壓 및 血中尿素値가 높았으며, 高血壓性網膜變化와 心電圖上 左心室肥大所見이 若干 많은 傾向이 있었다, 性別이나 cholesterol 은 차이가 없었다.

5) 心脈管系의 合併症은 本態性高血壓患者 45例中 8例(17.8%)에서 있었으며, 低 renin 群에서 腦卒中이 3例, 正常 renin 群에서 腦卒中 2例, 그리고 高 renin 群에서 腦卒中 2例 및 心筋硬塞 1例로서 高 renin 群에서 合併症 發生率이 가장 높았고, 正常 renin 群에서 가장 낮았으며, 低 renin 群의 合併症發生率은 特別한 差異가 없었다.

(本 研究를 始終 指導해 주신 李文鎭 高昌舜 兩教授

님과 李正相講師님께 深甚한 謝意를 表하며, 지속적인 協助와 勞苦를 아끼지 않으신 內科學敎室 여러 先生님들과 同位元素室 徐壹澤 先生님께 感謝를 드리는 바입니다.)

REFERENCES

- 1) Tigerstedt, R., Bergman, P.G.: *Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol.*, 8:223, 1898.
- 2) Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R.F., Summerville, W.W.: *Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med.*, 59:347, 1934.
- 3) Bath, N.M., Gunnels, J.C., Robinson, R.R.: *Plasma renin activity in renovascular hypertension. Am. J. Med.*, 45:381, 1968.
- 4) Davies, D.L., Schalekamp, M.A., Beevers, D.G., Brown, J.J., Briggs, J.D., Lever, A.F., Medina, A.M., Robertson, J.I.S., Tree, M.: *Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin angiotensin system in malignant hypertension and in hypertension with chronic renal failure. Lancet*, 1:683, 1973.
- 5) Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, W., Deming, Q.B.: *Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. J. Clin. Inv.*, 39:1091, 1960.
- 6) Brunner, H.R., Laragh, J.H., Newton, M.A., Goodwin, F.T., Krakoff, L.R., Bard, R.H., Bühler, F.R.: *Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. New Eng. J. Med.*, 286:441, 1972.
- 7) Conn, J.W., Cohen, E.L., Rovner, P.R.: *Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. J.A.M.A.*, 190:213, 1964.
- 8) Oparil, S., Haber E.: *The renin-Angiotensin system. New Eng. J. Med.*, 291:389, 1974.
- 9) Sealey, J.E., Gerten-Banes, J., Laragh, J.H.: *The renin system: Variation in man measured by radioimmunoassay or bioassay. Kidney Int.*, 1:240, 1972.
- 10) Boyd, G.W., Adamson, A.R., Fitz, A.E., Peart, W.S.: *Radioimmunoassay determination of plasma renin activity. Lancet*, 1:213, 1969.
- 11) Haber, E., Koerner, T., Page, L.B.: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocr.*, 29:1349, 1969.
- 12) 宋政相: 韓國人 高血壓症의 血漿 renin-aldosterone 値에 關한 研究. *순환기* 4:15, 1974.
- 13) 孫宜錫: 韓國人 高血壓症과 動脈硬化症에 關한 研究. 大韓內科學會 第26次 學術大會演題抄錄 697, 1974.
- 14) 金孝順: 慢性腎不全의 血漿 renin 活性에 關한 研究. 大韓內科學會雜誌 17:40, 1974.
- 15) Genest, J., Boucher, R., Dechamplain, J., Veyrat, R., Chretien, M., Biron, P., Tremblay, G., Roy, P., Cartier, P.: *Studies on the renin-angiotensin system in hypertensive patients. Canad. Med Assoc. J.*, 90:263, 1964.
- 16) Page, I.H., Helmer, O.M.: *A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. Exp. Med.*, 61:29, 1940.
- 17) Skeggs, L.T., Lentz, K.E., Shunway, N.P., Woods, K.R.: *Amino acid sequence of hypertensin II. J. Exp. Med.*, 104:193, 1963.
- 18) Brunner, H.R., Gavras, H., Laragh, J.H.: *Angiotensin II blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. Lancet*, 2:1045, 1973.
- 19) Gavras, H., Brunner, H.R., Laragh, J.H., Sealey, B.S.: *An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. New Eng. J. Med.*, 291:817, 1974.
- 20) Gocke, D.J., Gerten, J., Sherwood, L.M., Laragh, J.H.: *Physiological and pathological variation of plasma angiotensin II in man. Cir. Res.* 24 and 25 (Suppl. 1) 131, 1969.
- 21) Cohen, E.L., Grim, C.E., Conn, J.W.: *Accurate and rapid measurement of plasma renin activity by radioimmunoassay. J. Lab. Clin. Med.*, 77:1025, 1971.
- 22) Laragh, J.H., Leslie, B., Brunner, H.R., Bühler, F.R., Sealey, J.E.: *The renin-angiotensin-aldosterone system in pathogenesis and management*

- of hypertensive vascular disease. *Laragh's hypertension manual* p. 321, Dun-Donelley publishing Co., 1974.
- 23) Sealey, J.E., Laragh, J.H.: *Searching out low renin patients: limitation of some commonly used methods.* *Am. J. Med.*, 55:303, 1973.
- 24) Sambhi, M.P., Crane, M.G., Genest, J.: *Essential hypertension: new concepts about mechanisms.* *Ann. Int. Med.*, 79:411, 1973.
- 25) Crane, M.G., Harris, J.J., Johns, V.J.: *Hyporeninemic hypertension.* *Am. J. Med.*, 52:457, 1972.
- 26) Helmer, O.M., Tudson, W.E.: *Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism.* *Circul.*, 38:965, 1968.
- 27) Helmer, O.M.: *Renin activity in blood from patients with hypertension.* *Canad. Med. Assoc. J.*, 90:221, 1964.
- 28) Christlieb, A.R., Gleason, R.E., Hickler, R.B., Lauler, D.P.: *Renin: A risk factor for cardiovascular disease?* *Ann. Int. Med.*, 81:7, 1974.
- 29) Weinberger, M.H., Yu, P.L., Perkins, B.J.: *Renin in hypertension: Further evidence for a vasculotoxic role.* *Clin. Res.*, 21:258, 1973.
- 30) Spark, R.F., Melby, J.C.: *Hypertension and low plasma renin activity: presumptive evidence for mineralocorticoid excess.* *Ann. Int. Med.*, 75:831, 1971.
- 31) Spark, R.F.: *Low renin hypertension and the adrenal cortex.* *New Eng. J. Med.*, 287:343, 1972.
- 32) Jose, A., Crout, J.R., Kaplan, N.M.: *Suppressed plasma renin activity in essential hypertension.* *Ann. Int. Med.*, 72:9, 1970.
- 33) Birkenhager, W.H., Schalekamp, M.A., et al: *Systemic and renal hemodynamics, body fluids and renin in benign essential hypertension with special reference to natural history.* *Eur. J. Clin. Invest.*, 2:115, 1972.
- 34) Woods, J.W., Liddle, G.W., Stant, E.G., et al: *Effect of adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin.* *Arch. Int. Med.*, 123:366, 1969.
- 35) Carey, R.M., Douglas, J.G., Schweikert, J.R., Liddle, G.W.: *The syndromes of essential hypertension and suppressed plasma renin activity.* *Arch. Int. Med.*, 130:849, 1972.
- 36) Brown, J.J., Ferriss, J.B. et al: *Apparently isolated excess deoxycorticosterone in hypertension: A variant of the mineralocorticoid excess syndromes.* *Lancet*, 2:243, 1972.
- 37) Laragh, J.H.: *Vasoconstrictor-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles.* *Am. J. Med.*, 55:261, 1973.
- 38) Jerums, G., Doyle, A.E.: *Renal sodium handling and responsiveness of plasma renin levels in hypertension.* *Clin. Sci.*, 37:79, 1969.
- 39) Esler, M.D., Nestel, P.J.: *Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension.* *Am. J. Cardiol.*, 32:643, 1973.
- 40) Schalekamp, M.A., Schalekamp-Kuyken, M.P., Birkenhager, W.H.: *Abnormal renal hemodynamics and renin suppression in hypertensive patients.* *Clin. Sci.*, 38:101, 1970.
- 41) Mroczek, W.J., Finnerty, F.A., Catt, K.J.: *Lack of association between plasma-renin and history of heart attack or stroke in patients with essential hypertension.* *Lancet*, 2:464, 1973.
- 42) Genest, S., Boucher, R., Kuchel, O. et al: *Renin in hypertension: how important as risk factor?* *Canad. Med. Assoc. J.*, 109:475, 1973.
- 43) Doyle, A.E., Jerums, G., Johnson, C.I., Louis, W.J.: *Plasma renin levels and vascular complication in hypertension.* *Br. Med. J.*, 2:206, 1973.
- 44) Tuck, M., Williams, G.H., Cain, J.P., Sullivan, J.M., Dluhy, G.H.: *Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertension.* *Am. J. Card.*, 32:637, 1973.