

종 설

신장과 본태성 고혈압 - 저 레닌성 고혈압 -

연세대학교 의과대학 내과학교실*, 전북대학교 의과대학 내과학교실

강은석* · 강성귀

고혈압은 산업사회에서 성인 인구의 15~20%가 이환되어 있고, 미국은 고혈압 환자가 6,000만명 이상이고, 우리 나라는 약 700만명(대한고혈압학회, 2000년)이나 된다.

고혈압의 유병율은 연령이 증가할수록 증가하는데, 65~74세 인구의 65%가 고혈압으로 고생한다. 일반적으로 50세까지 여성보다는 남성에서 고혈압이 많은데 50세 이후에는 여성이 더 많다. 미국에서는 전체 성인의 25% 그리고 60세 이후 나이 많은 사람의 60% 이상이 고혈압을 가지고 있다.

본태성(일차성, 원인불명) 고혈압은 그 원인이 95% 이상이 밝혀지지 않았다. 그러나 현재까지 논의된 본태성 고혈압 발생의 요인으로 관련된 것이 교감신경 활성의 증가, 아직 확실히 규명되지 않은 Na⁺-저류 호르몬의 과잉생산, 오랫동안의 Na⁺ 섭취, 레닌 분비 증가, 여러 가지 혈관 확장 물질의 결핍, 선천적으로 혈관 저항의 이상 및 유전학적으로 기초가된 질환 혹은 증후군 등의 요인으로 집약이 된다(그림 1). 즉, 대부분의 경우 고혈압은 유전적, 환경적 및 인구 동태 통계의 요인들의 복합적인 상호작용의 결과이다¹⁾. 본태성 고혈압의 발생에 관여하는 유전자는 polygenic 한다고 밝혀졌다.

본태성 고혈압 환자의 대부분은 혈청 레닌 활성도가 정상(57%)이라지만 이보다 훨씬 낮은(27%) 것이 있다²⁾. 염분 감수성 고혈압의 병인에 대하여 Liddle 증후군, AME (apparent mineralocorticoid excess) 및 GRA (glucocorticoid remediable hyperaldosteronism)에 대한 최근의 밝혀진 신 세뇨관 통로장애(renal tubular channelopathy) 내용을 검토하므로써 본태성 고혈압의 발생 이전에 이해를 돕고자 한다.

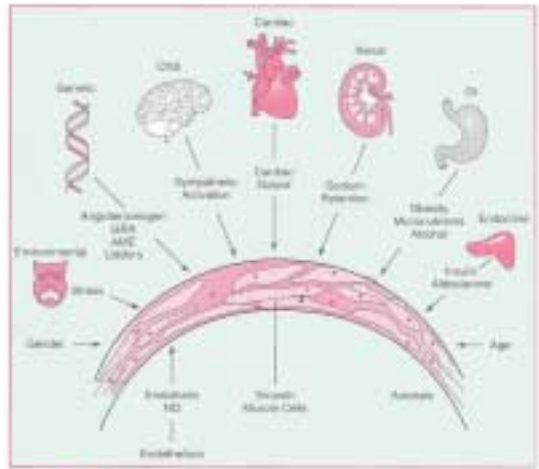
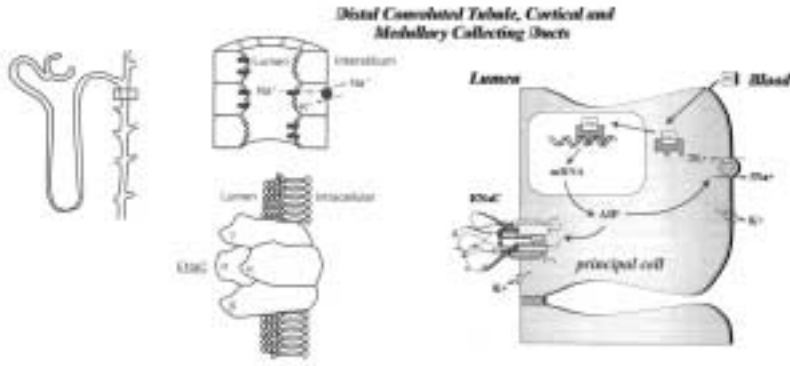


Figure 1. Pathophysiologic factors most frequently implicated in the development of hypertension. These factors represent a combination of genetic and environmental influences.

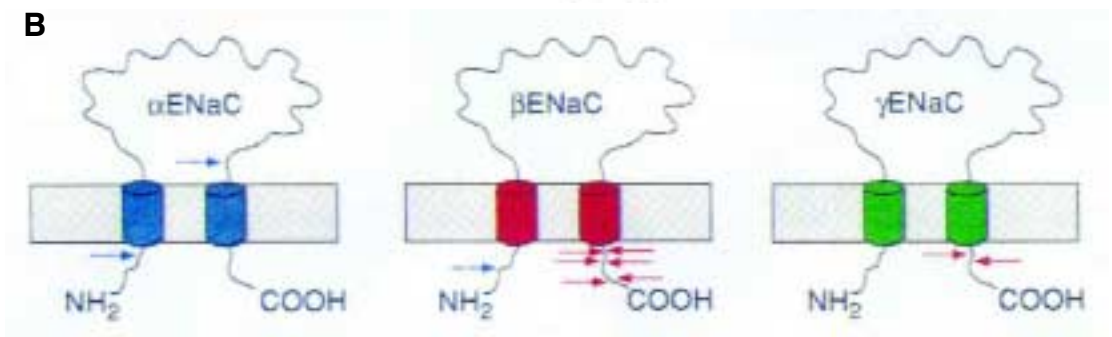
Liddle 증후군

저K⁺혈증성 대사성 알카로시스가 지속되는 고혈압을 가진 16세의 소녀에서 1963년 처음 보고된 Liddles 증후군은 혈장 알도스테론치가 현저하게 억제되어 있는 것이 특징이며, mineralocorticoid 혈청치가 낮음에도 불구하고 신장에서 Na⁺은 보존되고 K⁺는 배설되기 때문에 임상적으로 원발성 고알도스테론증과 아주 유사하다³⁾. 최근에 밝혀진 신장의 집합관에 위치한 epithelial Na⁺ channel (ENaC)에 특별히 돌연변이가 국소적으로 발생하여, ENaC의 활성이 증가하므로써 이런 현상이 일어난다고 그 발생기전을 설명하고 있다.

A



B



Mutation Sites of ENaC in Liddle's Syndrome

Figure 2. The epithelial sodium channel (ENaC) is composed of two α one β and one γ subunit surrounding the channel pore. Each subunit has two transmembrane domains with short cytoplasmic NH₂- and COOH- termini and a large ectocyttoplasmic loop. Mutations in subunits of ENaC cause either Liddle syndrome (β or γ subunits) or the autosomal recessive form of pseudohypoaldosteronism type 1 (α β or γ subunits). The autosomal dominant form of pseudohypoaldosteronism type 1 is secondary to mutations in the mineralocorticoid receptor gene. These ENaC and mineralocorticoid receptor mutations recapitulate the main pathway for sodium reabsorption and potassium secretion across the principal cell of the cortical and medullary collecting ducts. Sodium transport in tight epithelia of the distal nephron is mediated by ENaC and the Na⁺, K⁺-ATPase. The ENaC is located at the apical membrane and constitutes the rate-limiting step for electrogenic sodium transport, whereas the Na⁺, K⁺-ATPase, located at the basolateral membrane, creates the driving force for this process.

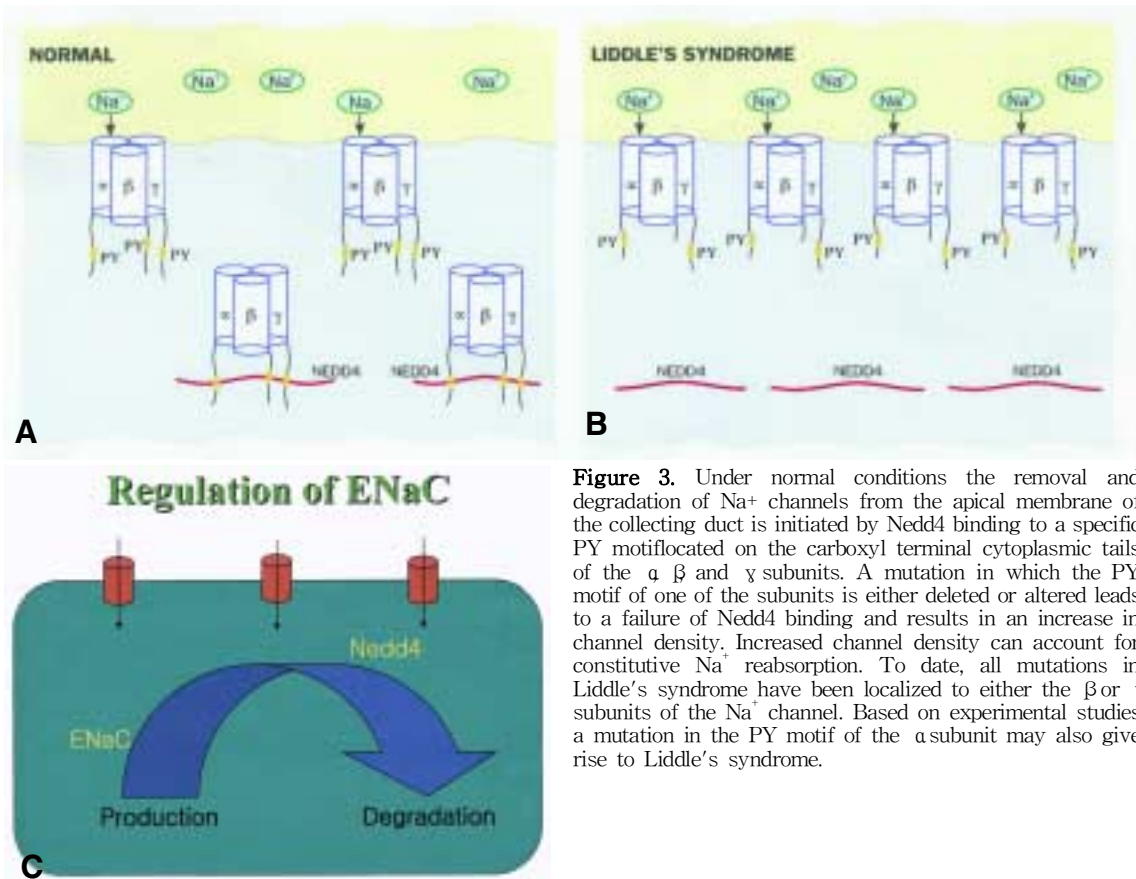


Figure 3. Under normal conditions the removal and degradation of Na⁺ channels from the apical membrane of the collecting duct is initiated by Nedd4 binding to a specific PY motif located on the carboxyl terminal cytoplasmic tails of the α, β and γ subunits. A mutation in which the PY motif of one of the subunits is either deleted or altered leads to a failure of Nedd4 binding and results in an increase in channel density. Increased channel density can account for constitutive Na⁺ reabsorption. To date, all mutations in Liddle's syndrome have been localized to either the β or γ subunits of the Na⁺ channel. Based on experimental studies a mutation in the PY motif of the α subunit may also give rise to Liddle's syndrome.

즉, ENaC의 β 혹은 γ-subunit의 COOH 말단부에 돌연변이가 발생하여 이노제 amiloride에는 잘 반응하는 ENaC는 α와 β γ의 subunits로 tetramer로 구성되어 있다(그림 2A).

NH₂와 COOH 말단부는 통로의 활성화를 조절할 수 있는 강력한 조절 부위이며 ENaC 활성화는 여러 호르몬계, 특히 corticosteroid 및 vasopressin에 의해 긴밀하게 조절된다.

신장과 대장의 상피를 통해서 aldosterone은 Na⁺ 재흡수의 자극에 의해 작용하는 주 Na⁺ 저류 호르몬이다.

Liddle's 증후군은 유전적인 고혈압 형태로 진전되는 것으로서 ENaC의 β 및 γ-subunit의 세포질내 COOH 말단에 돌연변이(붉은 화살표)로 인하여 통로가 과잉으로 활성화되어 발생한 증후군이다(그림 2B).

Proline이 풍부한 아미노산으로 연결된 것을 PY-motif이라고 한다⁴⁾. 여기에 돌연변이가 발생하여 전반적으

로 변화가 오면, 특수한 Nedd4는 ENaC subunits의 세포내 COOH 말단부 내의 영역(domain)에 α-subunit에만 결합한다. 이는 apical 막에 ENaC의 발현을 조절하는 것과 상호작용한다는 것을 시사한다.

즉, Nedd4와 α-subunit는 형질막내 ENaC subunits을 조립과 삽입 그리고 회수하는 역할로 나타난다(그림 3C).

Liddle 증후군은 통로수가 증가하기 때문에 통로가 체질적으로 활성화가 유발되고⁵⁾ γ와 βsubunit의 proline-tyrosin motif에 돌연변이가 오면 Nedd4-WW에 결합이 되지 않는다(그림 3B). 한편 Nedd4는 정상적으로는 세포내 Na⁺에 의해서 ENaC의 피드백(feedback)으로 조절된다.

따라서 Liddle 증후군은 이런 조절 피드백 계통에 상실이 관여함을 암시한다⁶⁾.

최근의 연구로는 ENaC는 세포내 반입(endocytosis)

을 통해서 형질막에서 제거된다는 것이며 Liddle 증후군의 돌연변이는 ENaC의 세포내 반입이 되지 않는다⁷⁾ 것이다(그림 3C).

따라서 ENaC의 계속 활성화에 의해 부적절하게 신장에서 Na^+ 재흡수가 일어나고 Na^+ 배설이 잘 되지 않아 저·레닌성 고혈압이 발생한 것이다. 이런 환자는 뇌졸중, 심혈관 위험도가 증가하나 신부전은 아주 드물다.

Glucocorticoid Remediable Aldosteronism

알도스테론은 angiotensin II (AII)의 지배하에 부신의 glomerulosa에서 정상적으로 만들어지는 스테로이드 호르몬으로써 신 세뇨관 세포내 mineralocorticoid 수용체에 상호작용을 통해서 ENaC의 활성을 증가시켜서 염분과 수분 재흡수를 증가시키므로서 혈장량을 증가시킨다. 가장 활성이 강한 corticosteroid는 11β -hydroxylated steroid인데, 인간에서는 cortisol과 aldosterone 합성에 각각 필요한 11β -hydroxylase는 2개 isoenzyme이다.

즉, ACTH에 의해 조절되는 것이 11β -hydroxylase로써 고농도에서 CYP11B1 (11β -hydroxylase)으로 발현되고, angiotensin II에 의해 조절되는 aldosterone synthase는 저농도에서 정상적으로 CYP11B2 (aldosterone synthase)로 발현된다.

더욱이 11β -hydroxylase는 결국 18-hydroxylase와 18-oxidase으로 활성화 되어 deoxycorticosterone에서 알도스테론을 합성할 수 있다⁸⁾.

Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)은 상염색체 우성유전이 특징이며, 고혈압이 출생시부터 발생한다⁹⁾. 이런 환자의 고혈압은 알도스테론 그리고 아마도 mineralocorticoid 호르몬이 체질적으로 분비되는 것이 원인이 된다.

GRA 환자는 알도스테론 분비가 보통 AII에 의해 분비되는 것보다는 ACTH에 의해 조절되는 것이다.

ACTH는 정상적으로는 부신의 zona fasciculata에서 cortisol의 분비를 조절하는 것인데 GRA 일가의 유전 분석에 의하면 부신의 steroid 생합성에 aldosterone synthase와 steroid 11β -hydroxylase가 관여한 것으로 알려지고, 이는 인간 염색체 8분절에 2개 유전자가 있어 GRA가 나타난다(그림 4)는 것이다¹⁰⁾.

이 두 유전자는 DNA 배열이 아주 유사하고, intron-exon 편성이 동일하다.

현재까지 연구된 모든 GRA 친척에서는 이완된 염색

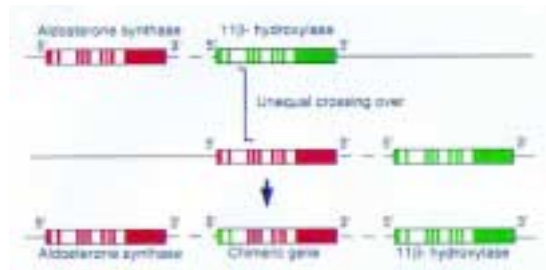


Figure 4. Diagram depicting unequal crossing over between aldosterone synthase and 11-OHase genes. Each gene is represented by a wide bar, with the location of exons indicated by either green (11-OHase) or red (aldosterone synthase) bands. One of the two products of unequal crossing over will have a chimeric gene located between normal AldoS and 11-OHase genes. In this example unequal crossing over is depicted as occurring in the intron between exons 3 and 4. These two genes are linked on chromosome 8 and are separated by 45 kilobases.

체(chimeric gene)는 유전자에 encoding된 aldosterone synthase와 11β -hydroxylase가 정상적으로 복제되어 나오는데, 이 새로운 유전자가 GRA에 이완되지 않은 사람에서는 발견되지 않았다.

GRA시 이 새로운 유전자는 aldosterone synthase와 11β -hydroxylase 유전자 사이에 불평등하게 교차가 일어나는데 aldosterone synthase의 배열 coding에 11β -hydroxylase의 5'-조절부위가 융합하므로서 유전자 중복이 나타나며, 이것을 키메라 유전자(chimeric gene)이라고 한다(그림 4). 키메라 유전자 구조는 GRA에서 보는 고혈압의 발병기전을 설명하고 있다. 즉, 11β -hydroxylase 유전자, aldosterone synthase 유전자 발현과 효소로서의 활성은 5'조절부위가 ACTH의 조절하에 이루어진다. 키메라 유전자는 고농도에서 zona glomerulosa와 fasciculata 양쪽에서 발현이 되며 ACTH에 의해 조절되기 때문에 이는 zona fasciculata에서 aldosterone의 이소성(ectopic) 분비를 초래한다. 그리하여 염분과 수분 재흡수 증가로 혈장량 증가를 초래하여 레닌 분비를 억제하고 AII 생성을 억제한다(그림 4). 그러나 알도스테론 생성을 멈추지 못한다. 이는 ACTH에 의해서 알도스테론의 분비가 이 환자에서는 조절되기 때문이다. 임상적으로는 본태성 고혈압 환자와 구별이 어렵고 어떤 환자는 유아기에 심한 고혈압이 발생하고 뇌출혈과 뇌내동맥류 파열의 위험이 있으며 성인다낭선에 동맥류가 있을 수 있다¹²⁾. GRA 진단은 dexamethasone 억제검사를 실시

하는 것이 이상적이다¹³⁾. 그리고 소변내 18-hydroxy-cortisol 또는 18-oxocortisol 대사산물을 측정한다. 고감도의 유전자 검사로 키메라 유전자가 있으면 확진이 된다. 치료는 ACTH 분비를 억제하는 glucocorticoid 생리적 양을 투여하거나 mineralocorticoid 수용체의 길항제나 ENaC의 길항제를 투여한다.

Apparent mineralocorticoid excess

Apparent mineralocorticoid excess (AME) 증후군은 1977년에 알려진 것으로¹⁴⁾, 상염색체 열성유전으로 조기에 고혈압이 발생하는 질환이다¹⁵⁾. GRA처럼 AME의 고혈압은 mineralocorticoid 수용체(MR)의 자극에 의한 것이 원인이다. 그러나 GRA와 다른점은 AME는 알도스테론치가 아주 낮다는 것이다. 알도스테론은 정상적으로 cortisol보다 신장의 MR에 가장 강력한 활성제이다. Cortisol이 정상적으로 알도스테론 농도보다 더 높은 농도로 순환한다는 사실은 신장 MR을 활성화시키는데 cortisol을 방해하는 기전이 존재함을 암시한다. Mineralocorticoid가 선택적으로 반응하는 세포에 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -OHDH)가 있어 이는 cortisol이 cortisone으로 대사되는데 필요하다. 유전적으로 11 β -OHDH가 부족하므로서 기인한 AME 환자는 cortisol의 혈장반감기가 아주 지연되어 소변내 cortisol 대사물 대 cortisone 대사물의 비가 증가되어 있다¹⁶⁾. Cortisol은 11 β -OHDH 결핍시에 강력한 mineralocorticoid로서 작용하는데 cortisol이 cortisone으로 산화되는 주 장소가 신장으로 선천적으로나 후천적으로 11 β -OHDH가 부족시 신장내 cortisol 농도가 높아 신장내에 type I MR에 작용할 것이다. AME는 어린이 고혈압의 드문 형태로 상염색체 열성으로 유전하며 염색체 16번에 있는 11 β -OHDH 유전자내 돌연변이로 이루어진다¹⁷⁻¹⁹⁾.

감초를 장기간 복용하는 사람에서 AME와 비슷한 증상 즉, 고혈압, 염분저류 및 저K⁺혈증성 알카로시스가 나타난다¹⁵⁾. 이는 감초성분인 glycyrrhizic acid는 가수분해되어 glycyrrhetic acid를 생성하며 이 물질은 11 β -OHDH의 활성을 억제한다²⁰⁾. 자몽즙에 있는 flavonoid, 썩는 담배에 있는 glycyrrhetic acid는 집합관 세뇨관에 알도스테론 감수성이 있는 11 β -OHDH를 억제하여 cortisol 농도가 증가하므로서 생리적으로 MR에 알도스테론처럼 cortisol이 과잉으로 결합하므로서 hypermineralocorticoid 활성을 나타내어 소위 pseudohyperaldos-

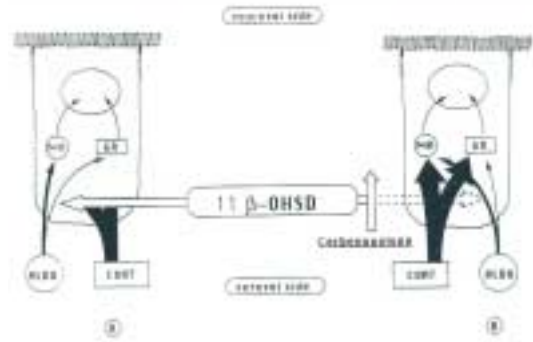


Figure 5. Cell models showing the effects of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase on binding of aldosterone (ALDO) and cortisone or corticosterone (CORT), to mineralocorticoid and glucocorticoid receptors (MR and GR). The effects of carbenoxolone or licorice an inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, are also shown. Note that enzyme inhibition leads to mineralocorticoid receptor activation by glucocorticoids.

teronism의 임상양상을 나타낸다(그림 5). AME 치료는 spironolactone, K보충과 저염식을 하며, dexamethasone으로 ACTH 분비를 억제하는 것이 합리적이다. Dexamethasone은 mineralocorticoid 수용체를 활성화 시키지 못하고 cortisol 생성을 억제하여 저K혈증과 고혈압을 교정한다²¹⁾.

맺는말

본태성 고혈압의 발병원인은 대부분 잘 모른다. 신장성 고혈압 발생에 고-레닌성에 관해서는 비교적 잘 알려졌다지만 저-레닌성 고혈압에 대해서는 최근 분자생물학의 진단적 접근이 가능하여 점차 그 베일을 벗겨져가고 있는 실정이다. 저-레닌성 고혈압의 특징은 PRA와 알도스테론치가 억제되어 있는 점과 혈청K⁺치가 낮고 HCO₃⁻치가 증가된 알카로시스의 발생이다. 본 종설에서는 현재까지 밝혀진 내용으로서 심피질 및 수질의 집합관에 돌연변이로 spironolactone에는 반응하지 않고 amiloride에는 잘 반응하는 ENaC의 활성화 증가로 인한 고혈압 발생기전과(Liddle 증후군), 상염색체 열성으로 유전하는 키메라 유전자(chimeric gene)는 ACTH의 조절하에 알도스테론이 이소성으로 계속 분비되기 때문에 고혈압이 발생하는 것에 대해 알아보았다(GRA). 한편 고혈압이 발생할 수 있는 가능성이 어떤 환자에서 존재한다고 가정할 때 오랫동안 섭취되는 식품이나 음료 그

리고 약품을 사용하고 있을 가능성을 고려한다는 것은 매우 중요한 일이다. 즉, 위궤양 치료를 위해 carbenoxolone 투여, 자몽즙에 있는 flavonoid 섭취 그리고 감초복용이나 씹는 담배에 향을 내기 위해 첨가물 glycyrrhetic acid은 신장에 11 β -OHSD에 돌연변이를 일으키어 cortisol 대사에 영향을 미쳐 mineralocorticoid 활성이 높아져 고혈압이 발생한다(AME). 따라서 고혈압을 동반한 환자가 PRA가 낮아 있고, 저K⁺혈증성 알칼로시스의 소견이 있을 때 위에 언급한 질환 또는 증후군을 고려해 보아야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Rice T, Bouchard C, Borecki IB, Rao DC. *Commin-gling and Segregation Analysis of Blood Pressure in a French-Canadian Population. Am J Hum Genet* 46:37-44, 1990
- 2) Kaplan NM. *Renin profiles. The unfulfilled promises. JAMA* 238:6611-6613, 1977
- 3) Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS Jr. *A familial renal disorder stimulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Trans Assoc Am Physicians.* 76:199-213, 1963
- 4) Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, William CN, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR, Ulick S, Milora RV, Finding JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP. *Liddle's Syndrome : Heritable Human Hypertension Caused by Mutation in the beta Subunit of the Epithelial Sodium Channel. Cell* 79:407-414, 1994
- 5) Snyder PM, Price MP, McDonald FJ, Adams CM, Volk KA, Zeiher BG, Stokes JB, Welsh MJ. *Mechanism by Which Liddle's Syndrome Mutations Increase Activity of a Human Epithelial Na⁺ Channel. Cell* 83:969-978, 1995
- 6) Dinudom A, Harvey KF, Komwatana P, Young JA, Kumar S, Cook DI. *Nedd4 mediates control of an epithelial Na⁺ channel in salivary duct cells by cytosolic Na⁺. Proc Natl Acad Sci USA* 95:7169-7173, 1998
- 7) Shimkets RA, Lifton RP, Canessa CM. *The activity of the epithelial sodium channel is regulated by clathrin-mediated endocytosis. J Biol Chem* 272:25537-25541, 1997
- 8) White PC, Cumow KM, Pascoe L. *Disorders of steroid 11-beta hydroxylase isoenzymes. Endocr Rev* 15:421-438, 1994
- 9) Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. *Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and Diagnosis using a characteristic Biochemical Phenotype. Ann Intern Med.* 116:813, 1992
- 10) Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. *A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. Nature* 355:262-265, 1992
- 11) Ogishima T, Shibata H, Shimada H, Mitani F, Suzuki H, Saruta T, Ishimura Y. *Aldosterone Synthase Cytochrome P-450 Expressed in the Adrenals of Patients with Primary Aldosteronism. J Biol Chem* 266:10731, 1991
- 12) Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. *Intracranial Aneurysm and Hemorrhage Stroke in Glucocorticoid-remediable Aldosteronism Hypertension* 31:445-450, 1998
- 13) Litchfield WR, New MI, Coolidge C, Lifton RP, Dluhy RG. *Evaluation of the Dexamethasone Suppression Test for the Diagnosis of Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab* 82:3570-3573, 1997
- 14) New MI, Levine LS, Biglieri EG, Pareira J, Ulick S. *Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. J Clin Endocrinol Metab* 44:924-933, 1977
- 15) Ulick S, Levine LS, Gunczler P. *A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in peripheral metabolism of cortisol. J Clin Endocrinol Metab* 49:757-764, 1979
- 16) Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. *Science* 242:583, 1988
- 17) Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. *Human hypertension caused by mutations in kidney isoenzyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. Nat Genet* 10:394-399, 1995
- 18) Wilson RC, Krozowski ZS, Li K. *A mutation in the HSD 11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab* 80:2263-2266, 1995
- 19) Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, Milford DV, Howie AJ, Sheppard MC. *Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. Lancet* 347:88-91, 1996
- 20) 강성귀, 김원. *Licorice-induced hypertension. Medical Postgraduates* 28:81-88, 2000
- 21) White PC, Mune T, Agarwal AK. *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocrinol Rev* 18:135-140, 1997