

본태성고혈압에서 활동시 혈장 레닌 활성치와 혈압과 미세알부민 배출율과의 상관관계*

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박인수 · 박지원 · 이보인 · 서재열 · 김재형 · 홍순조

= Abstract =

Relationships among Ambulatory Plasma Renin Activity, Blood Pressure and Urinary Microalbumin Excretion Rate in Essential Hypertension

In-Soo Park, M.D., Ji-Won Park, M.D., Bo-In Lee, M.D.,
Jae-Yul Seo, M.D., Jae-Hyung Kim, M.D., Soon-Jo Hong M.D.

Department of Intern Medicine, Catholic Medical University Medical College, Seoul, Korea

Objective and Methods : To determine correlations among ambulatory renin activity, ambulatory blood pressure and microalbumin excretion rate, 66 Korean essential hypertensives were studied after 4 week wash-out period.

The ambulatory blood pressure was monitored every 30 minutes and mean BP were calculated automatically. Urinary microalbumin excretion rate(UAER) and ambulatory plasma renin activity(aPRA) collected at mid-day were measured by radioimmunoassays. Subjectives were divided into 2 groups by aPRA value(2ng/ml/hr).

Result : 14 cases were high renin group and 52 cases low renin group.

The mean BP were 148.83/94.69mmHg in low renin group, and 146.57/98.07mmHg in high-renin group without difference.

UAER were not different also between both groups.

23.07%(4/14) of non-dippers were included in high renin group and 25.58%(12/52) in low renin group without statistical difference.

The aPRA was significantly related to UAER and systolic and diastolic mean blood pressure. Also UAER was related significantly to day mean blood pressures.

Conclusion : Thus aPRA is thought to be a meaningful indicator to predict hypertensive renal target organ damage as well as blood pressure measured with 24-hr ABPM.

KEY WORDS : Essential hypertension · Ambulatory plasma renin activity · Microalbuminuria.

*본 연구는 가톨릭 의료원의 일부 보조로 이루어진 것임.

서 론

본태성고혈압에서 병태생리의 이해와 진단 및 치료에 renin활성의 측정은 중요한 의미를 가지고 있다. 고renin활성도를 보이는 가장 극단적인 예는 신혈관성 고혈압(renovascular hypertension)이나 악성고혈압(malignant hypertension)이지만 경도-중등도 본태성고혈압의 약 10~20%에서도 고renin활성을 보이고 있다^{1,2)}.

renin으로 자극 분비된 angiotensin-II는 전신혈관과 신장혈관을 수축시키는 등 신장내 사구체 손상기전에 관여하며 renin도 신손상에 직접적으로 관여한다는 증거가 있다³⁾. 더욱이 고renin 고혈압 군은 정상이나 저renin군에 비하여 심혈관 질환의 위험도가 7배 이상에 달한다는 보고도 있어 중요한 위험인자의 하나로 간주되고 있다^{4,5)}.

한편 미세알부민뇨 배출율(microalbumin excretion rate, UAER)은 당뇨병이나 고혈압에서 신손상의 조기진단 및 예후 지표로 유용하다⁶⁻¹²⁾.

활동중인 고혈압환자에서 renin활성의 정도와 혈압, 신손상의 정도는 유의한 상관관계가 있을 것으로 생각되나 이에 대한 임상적 연구는 아직 미흡하다.

이에 저자들은 가톨릭의대 부속 성가병원에서 고혈압을 주소로 내원하여 본태성고혈압으로 진단된 66예에서 24시간 활동혈압, UAER 및 정오 renin활성(ambulatory plasma renin activity, aPRA)을 측정하고 aPRA 2.0 ng/ml/hr를 기준으로 두 군으로 분류하여 각 군의 활동혈압과 UAER, aPRA간의 상관관계를 비교 검토하였다.

대상 및 방법

대상은 최근 가톨릭의대 부속 성가병원 외래에서 본태성고혈압으로 진단된 환자 66명을 대상으로 하였다. 이차성 고혈압으로 확진되었던 예나 신부전(Cr)1.5 mg/

dl), 심부전, 관상동맥질환 혹은 중등도(stage II) 이상의 판막질환의 예는 대상에서 제외하였다.

대상들은 적어도 4주간의 투약 휴지기 후 검사를 시행하였으며 활동혈압은 24시간 활동혈압기(24-hr ABPM, Accutrack-II, Suntech Co., USA)로 30분 간격으로 측정하였으며 주간은 07~23시, 야간은 23~07시까지로 하였다.

고혈압의 판정 기준은 sphygomanometry로 연속 3번 측정하여 140/90mmHg(경계역 고혈압) 이상, 24-hr ABPM으로 종일 평균혈압 132/86mmHg이상으로 하였다.

혈장 renin활성(ambulatory renin activity, aPRA)은 정오 전후 30분 내에 채혈하여 Abbott사(USA)의 radioimmunoassay(RIA) kit로 측정하였고 2.0 ng/ml/hr를 기준으로 고renin군과 저renin군으로 구분하였다.

동시에 24시간 뇨를 모아 RIA Kit (Diagnostic products Co.,USA)를 이용 UAER을 측정, 계산하였다. 의의 있는 UAER의 범위는 20~200 µg/min로 하였다.

통 계

SAS package를 이용하여 각 군간의 비교는 student t-test나 Chi square test로 시행하였으며 각 군 내 변수간의 차이 검정, 상관관계 및 회귀분석을 시행하였다.

모든 통계는 P<0.01을 보인 경우 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1) 66예중 고aPRA를 보인 예는 모두 14예 였다 (Table 1).

2) aPRA는 종일 평균혈압 및 채혈시간의 평균동맥압과 유의있는 상관관계를 보이고 있었다(Fig 1, 2).

Table 1. Profile of the total hypertensive subjects n=66

	Mean SBP/DBP 24Hrs-ABPM mmHg	aPRA ng/ml/hr	Aldosterone ng/ml	UAER µg/min	Age years	Sex Ratio M : F
Low aPRA(n=52)	148.83/94.69	0.984±0.536	198.19±85.43	18.11±27.3	50.55±9.64	21 : 31
High aPRA(n=14)	146.57/98.07	4.899±3.317	322.03±32.05	38.78±38.81	44.29±8.37	3 : 11

Table 2. BPs(mmHg) from 24-hr ABPM in Controls (N=75, Mean Age=47.2±12.57 yrs)

		Mean	SD	Mean±2SD	95% Conf
Day	Systole	120.41 ±8.7		138	122
	Diastole	77.56 ±6.0		89	79
Night	Systole	104.00 ±7.1		118	106
	Diastole	68.96 ±4.7		74	70
24 Hrs	Systole	116.25 ±7.8		132	118
	Diastole	75.16 ±5.4		86	76

3) aPRA는 UAER과 의의 있는 상관관계가 있었다 (Fig. 3).

4) 또한 UAER도 종일 평균혈압과 의의 있는 상관관계를 보였다(Fig. 4).

고 찰

Renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS)은 자율신경계와 더불어 인체내 혈압조절 기전에 중요한 역할을 하는 내분비계이다. RAAS 홀몬들의 역할은 Na과 K 균형, 세포 외액양(extracellular volume)과 유효 동맥압의 조절이다¹⁾.

신장의 Juxtaglomerular cell에서는 macular densa를 통한 동맥압, 신관류(renal perfusion), 그리고 원

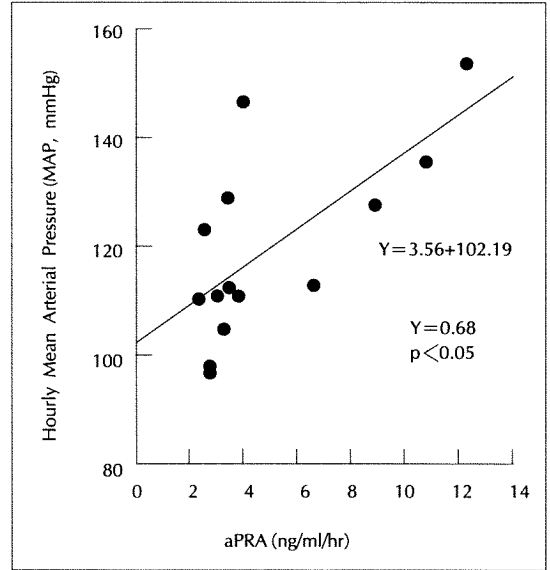


Fig. 2. Correlation between aPRA and calculated hourly mean arterial pressure (MAP) during 11 : 00 AM to 12 : 00 AM in high-renin hypertensive group.

위부 세뇨관의 염분부하 등의 정보에 반응하여 renin을 분비한다. renin은 angiotensin-I의 분비를 자극하고 angiotensin-I은 전환효소(converting enzyme)에 의해 활성 홀몬인 angiotensin-II, III로 전환되어 혈압을 상승시킨다. 정상에서는 물론 고혈압 예에서도 renin의

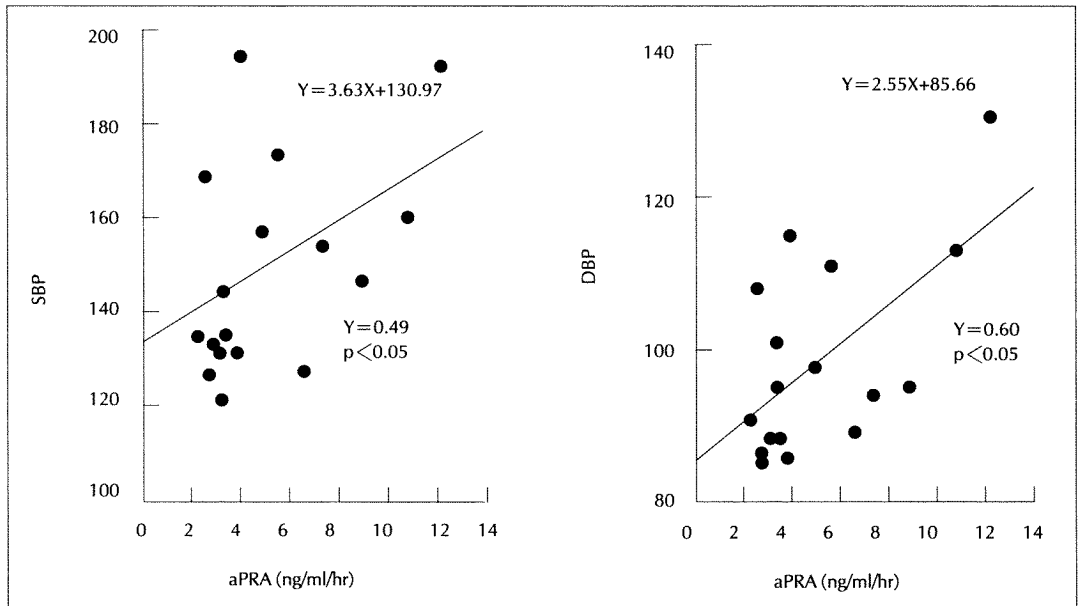


Fig. 1. Correlations between aPRA and 24 hrs mean BPs. in high-renin hypertensive group. SBP : mean systolic BP, DBP : mean diastolic BP (mmHg).

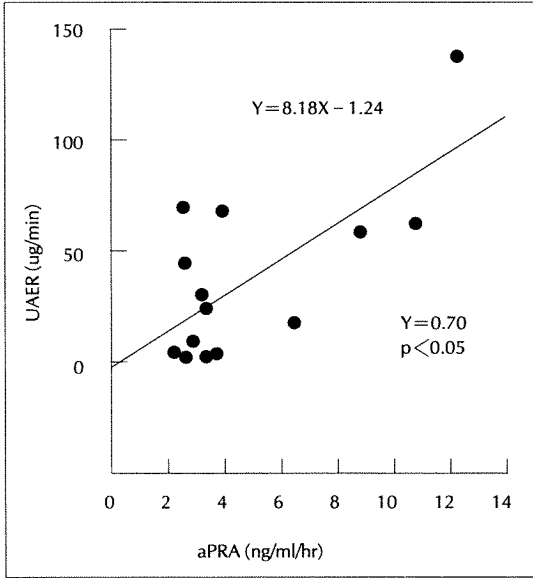


Fig. 3. Correlation between aPRA and UAER.

측정은 RAAS의 활동양상과 병태생리의 변화를 잘 이해하는데 많은 정보를 제공한다¹⁾.

renin의 직접측정은 어려우므로 임상에서는 renin의 자극으로 angiotensinogen이 angiotensin-I으로 한 시간에 전환되는 양을 측정 계산하여 혈장 renin활성치 (plasma renin activity, PRA)라 하고 이를 이용하고

있다^{1,2)}.

Renin의 분비는 염분의 섭취량에 따라 예민하게 변동하므로 소위 Na-renin profile, 즉 24시간 염분배설 양과 renin 측정치와의 관계를 분석하는 것은 중요하다^{1,13,14)}. 또 renin치에 영향을 주는 요소는 연령, 약물, 인종, 여성의 생리 주기들을 들 수 있다²⁾. 가장 중요한 것은 몸의 자세이며 입위(선 자세)를 기준으로 좌위(앉은 자세)시 입위의 75%, 와위(누운 자세)는 약 50% 정도를 나타낸다²⁾.

한편 aPRA치가 높은 고혈압 군에서 심혈관성 사망의 위험도가 상당히 높다고 알려져 있어 임상에서는 고혈압 예후지표의 하나로 이용되고 있다^{4,5)}.

오래 전부터 취침 후 아침 공복시나 1시간이상 절대안정 후 PRA치로 고혈압을 분류하는 방법이 제시되어 왔다. 그러나 임상적으로 외래에서는 이를 시행하기는 힘들다. 따라서 중간정도의 염분섭취와 운동부하량을 갖는 활동상태의 고혈압 예에서 정오 12시 전후에 PRA를 측정하고 이를 고혈압의 분류 진단과 치료에 참고한다^{1,2,13,14)}.

Laragh¹⁾는 aPRA 0.8과 2.5ng/ml/hr를 기준 삼아 저renin, 중간renin 고renin군으로 분류하고 있다. 그러나 renin의 측정방법 및 정상 기준치는 kit제조 회사마다 달라 일률적으로 분류를 하기에는 무리가 있다. 보통의 연구에서는 1ng/ml/hr를 정상 치료, 2ng/ml/hr

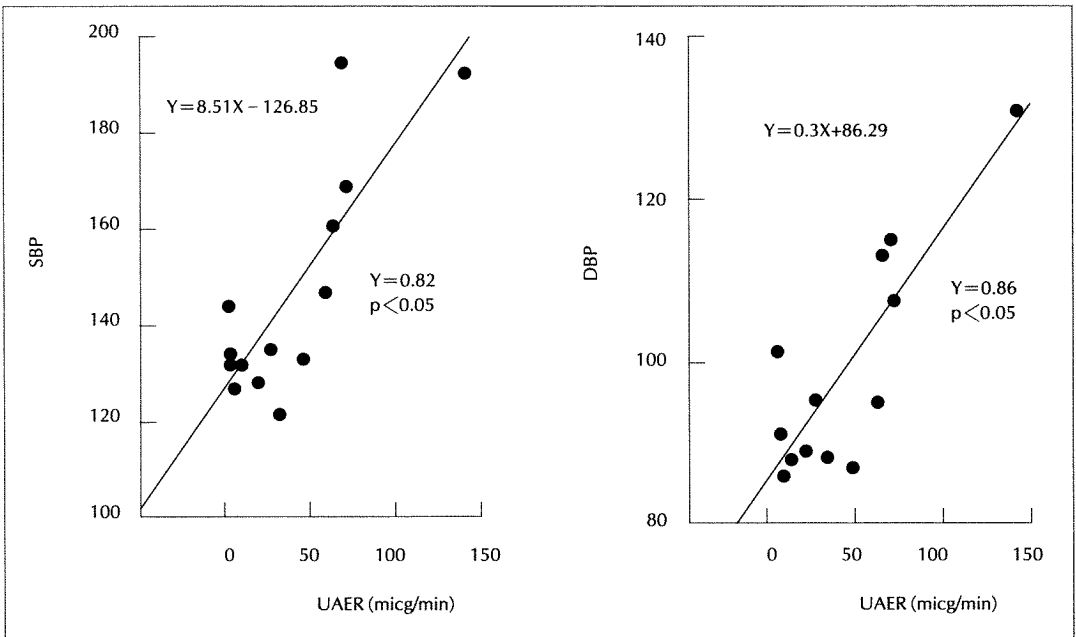


Fig. 4. Correlations between UAER and 24 hr mean BPs.

이상을 고renin혈증으로 간주하고 있어 저자들도 이 기준에 따랐다²⁾.

일반적으로 전체 본태성고혈압의 10~20%가 고renin군이며 40%가 저renin군이라고 알려져 있다^{1,13,14)}. 본 연구에서도 총대상 66예 중 고 renin군은 14예로 (14/66=21.21%)로 비슷한 비율을 보였다. Laragh¹⁾는 aPRA가 2.5ng/ml/hr이하를 보이는 신혈관성 고혈압은 거의 없다고 밝히고 있다¹⁾. 따라서 aPRA가 2.0~2.5ng/ml/hr를 초과할 땐 이에 대한 검사를 실시해야 한다.

본 연구의 대상이 된 고renin군 모두는 captopril 검사, 초음파, 부신 CT소견은 모두 정상을 보였다. 그러나 다발성 신낭종으로 진단된 2예는 대상에서 제외하였다.

국내에서도 고혈압 진단 및 항고혈압제의 효과 판정에 24-hr ABPM의 이용이 보편화되고 있다¹⁵⁻¹⁸⁾. 24-hr ABPM은 white-coat 고혈압 및 일과성 고혈압의 판정에도 유용하다. 가장 큰 이점은 혈압의 일간리듬(circadian rhythm, or variation)의 관찰이 가능하고 주야간의 혈압차(day-nighttime BP difference)를 알 수 있다는 것이다^{19,20)}.

24-hr ABPM을 이용한 고혈압의 판정기준으로 Staessen²¹⁾은 가장 광범위한 meta-analysis를 통하여 종일평균 136/84mmHg(Mean+2SD)로 제시하였다. 그러나 저자들은 고혈압의 기준을 75예의 정상인에서 Accutracker-II ABPM로 얻은 주야간 및 종일 평균 혈압의 상한(138/89, 118/74, 132/86mmHg, mean+2SD)을 이용하였다(Table 2). 더욱이 평균 주간혈압의 상한은 140/90mmHg에 근접하고 또한 종일평균혈압의 상한치가 최근 채들의 보고¹⁶⁾(종일평균 130/86mmHg)와도 거의 유사하여 무리가 없을 것으로 생각된다. 그러나 측정기기들의 특성이 서로 달라 보고자들의 판정기준이 다를 수밖에 없는 것은 ABPM의 큰 단점이다²²⁾.

본 연구에서 정오 aPRA가 혈압을 잘 반영하는가에 대하여 분석하였는데 고renin군의 aPRA는 종일평균혈압(whole-day mean BP)과 유의 있는 상관관계를 보였다(systolic: $r=0.49$, $p<0.01$ diastolic: $r=0.60$, $p<0.001$). 그러나 수축기 혈압보다는 확장기의 혈압이 더 좋은 관계가 있었다(Fig. 1). 또한 aPRA 측정시간대인 주간 11:30~12:00시 사이의 평균동맥압(hourly mean arterial pressure, MAP)은 야간 12~1시($r=0.78$, $p<0.001$)를 제외하고는 가장 높았다($r=0.69$,

$p<0.001$)(Fig. 2). 따라서 aPRA는 종일평균혈압 뿐만 아니라 채혈시간의 혈압을 잘 반영한다고 생각된다.

고혈압예의 10% 정도는 단백뇨를 보이는 고혈압성 신증(hypertensive nephropathy) 내지 만성신부전으로 이행하므로 이의 예방과 조기진단 및 치료가 매우 중요하다²³⁾ 최근 미세알부민뇨의 측정은 당뇨병이나 고혈압에서 신장손상의 조기지표로 유용함이 잘 알려져 있다^{6,12)}. 전체 당뇨병환자 20%정도에서 UAER을 보이는데 이들은 10년 후에 적어도 75%이상이 단백뇨(macroproteinuria)를 동반한 당뇨병 신증으로 발전한다^{7,9)}.

경증-중등도의 본태성 고혈압 예에서도 약 30~40%에서 UAER을 보이는데¹⁰⁻¹²⁾ 저자들도 한국인 본태성고혈압에서 UAER발현율이 24% 정도이며 외국의 경우보다는 약간 낮다고 보고한 바 있다¹⁷⁾.

혈압과 UAER과 상관관계가 있는가에 대하여는 약간의 논란이 있다. Perloff들은 혈압의 정도와 UAER은 좋은 상관관계가 있다고 보고하였고¹⁹⁾ Biggazzi들은 상관관계가 없다고 하였으나¹⁰⁾ 이는 대상의 선정과 혈압측정의 방법이 다르므로서 생겨난 차이가 아닌가 싶다.

특히 신손상은 주야간 혈압차가 적은 소위 "non-dipper"에서 의의있게 발현율이 높다고 알려졌는데^{20,24)} 이는 고혈압성 좌심실비대²⁵⁻²⁷⁾나 허혈성 뇌혈관질환에서도 같은 의미를 갖는다고 한다²⁸⁾. 그러나 본 연구의 대상들에서는 각 군간에 평균 UAER은 차이가 있었으나 ($P<0.01$) non-dipper의 비율은 차이가 없었다(저renin군 23.07% vs. 고 renin군 28.57%).

UAER은 본태성 고혈압이나 당뇨병만 아니라 정상에서도 심혈관성질환의 이병율과 사망률과도 밀접한 관계를 보인다고 보고된 사실도 있다¹¹⁾.

본 연구의 대상들 중 유의 있는 UAER의 발현율은 24.24%로 과거 저자들의 보고와 비슷하였으나¹²⁾ 저renin군에서 17.32%(9/52), 고renin군에서 50%(7/14)를 보여 양자간에 유의있는 차이를 나타내고 있었다($p<0.01$).

본 대상의 고renin군에서 aPRA는 UAER과 밀접한 상관관계를 보였고($r=0.70$, $p<0.001$)(Fig. 3), 또한 UAER과 종일 평균혈압도 유의있는 상관관계를 보여(Fig. 4) 삼자간에 서로 밀접한 관계를 보이고 있어 주목된다.

따라서 고aPRA를 보이는 본태성 고혈압에서는 renin의 정도와 신손상의 정도는 비례하며 renin의 수치

가 높을 수록 신기능의 저하와 macroproteinuria를 보이는 신부전으로 쉽게 발전할 수 있음을 시사한다.

정상적인 기능을 가지는 RAAS에서는 유효동맥압이 떨어지면 renin의 분비가 촉진되나 고 renin군의 고혈압에서는 증가한다. 따라서 본태성 고혈압에서는 renin의 활성이 떨어지는 것이 생리적인 반응일 것이다. 이러한 현상은 저renin군의 본태성 고혈압이나 대부분의 2차성 고혈압에서 볼 수 있다. 그러나 고 renin군에서는 반대의 현상을 보이는데 이 기전에 대하여는 잘 알려지지 않고 있다.

본태성 고혈압의 원인은 신장에서 염분의 배설이 잘 안되는 현상(unwillingness of Na excretion)²⁹⁻³⁰⁾, 직혈구 세포막의 염분과다³¹⁾, 세포내 Ca 감소³²⁾, Na-K ATPase inhibitor의 존재³³⁾, 그리고 신장내 혈압강하 물질들의 분비이상³⁴⁾ 등 다양한 유전적인 요소가 이에 관여한다. 여기에 염분섭취의 과다도 중요한 외부적 요인이다³⁵⁾.

어쨌든 renin의 과다한 분비는 고혈압의 원인은 아니며 결과일 가능성이 많다. 따라서 이 현상이 유효 혈류량의 감소로 인한 것인지 아니면 baroreceptor의 정보 전달에 문제가 있는지는³⁶⁾ 아직 잘 규명되어 있지 않아 향후의 중요한 연구 과제의 하나이다.

aPRA를 기준으로 하여 항고혈압제의 선택을 하는 방법은 오래 전부터 시도되어 왔고 고혈압치료의 하나의 고전적 기준이 되었다³⁷⁾. 일반적으로 고renin 고혈압에서는 angiotensin전환효소저해제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)를 투여하는 것이 기본이다^{1,38)}. 물론 합병증 및 연령, 동반된 질환에 따라 다르게 선택되어 질 수 있으나 거의 모든 경우에서 ACEi를 일차약제로 선택하는 것이 최근의 경향이다. 경-중증의 표적장기 손상뿐 아니라 당뇨병, 죽상경화 동반된 경우에도 1차적으로 선택되고 있다. 최근 저자들도 UAER을 보인 본태성고혈압에서 ACEi 치료의 유용성을 증명한 바 있으나³⁹⁾, 향후 다양한 표적장기 손상에 대한 약물요법의 추적 연구가 필요하다고 사료된다.

요 약

목적 및 방법 :

가톨릭의대부속 성가병원 내과외래에 내원한 본태성 고혈압 66예에서 고renin혈증을 14예를 대상으로 활동

시 renin활성(aPRA)과 활동혈압 그리고 고혈압성 신손상은 서로 어떠한 관계가 있는가를 알아보기 위하여 정오 aPRA와 활동혈압 그리고 24시간 미세알부민뇨배출(UAER)을 검사하였다.

결 과 :

1) aPRA는 종일평균혈압과 유의 있는 상관관계가 있었다.

2) aPRA는 같은 시간대의 평균동맥압과 유의 있는 상관관계가 있었다.

3) aPRA는 UAER과 유의 있는 상관관계가 있었다.

4) UAER은 종일평균혈압과 유의 있는 상관관계가 있었다.

결 론 :

활동중 renin활성치는 종일평균 활동혈압 및 같은 시간대의 혈압을 나타낼 뿐아니라 신장의 표적장기 손상의 정도를 잘 반영할 수 있다고 사료된다.

References

- 1) Laragh JH : *Renin profiling for diagnosis, risk assessment and treatment of hypertension* *Kidney international* 44 : 1163-1175, 1994
- 2) Searly JE : *Plasma Renin activity and plasma prorenin assays* *Clin Chem* 37(10B), 1811-1819, 1991
- 3) Laragh JH, Searly JE : *The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders : A key to two forms of arteriolar vasoconstriction and a possible clue to risk of vascular injury and prognosis, in Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by Laragh JH, Brenner BM, NY, Raven, 1329-1348, 1990*
- 4) Brunner HR, Searly JE, Laragh JH : *Renin as a risk factor in essential hypertension : more evidence.* *Am J Med* 55 : 295-302, 1973
- 5) Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Searly JE, Laragh JH : *Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension.* *N Engl Med* 324 : 1098-1104, 1991
- 6) Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Anderson AR : *Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy : a longitudinal study of urinary albumin excretion.* *Acta Endocrinol* 100 : 550-555, 1982

- 7) Viberti GC, Hill RD, Jarette RD, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H : *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet* 1 : 1430-1432, 1982
- 8) Mathieson ER, Oxoboll B, Johansen K : *Incipient nephropathy in type I diabetes. Diabetes* 26 : 406-410, 1984
- 9) Mogensen CE : *Microalbuminuria predict clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med* 310 : 356-360, 1986
- 10) Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G : *Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. Nephron* 61 : 94-97, 1992
- 11) Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA : *Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subject. Lancet* 2 : 530-533, 1988
- 12) Redon J, Pascual JM, Miralles A, Sanz C, Gutierrez M, Ross MJ, Baldo E, Michavila J, Sanchez C, Alegre B : *Microalbuminuria in essential hypertension. Med-Clin-(Barc)* 96(14) : 525-529, 1991
- 13) Laragh JH : *Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension : the use of renin and aldosterone profiles. Am J Med* 55 : 261-274
- 14) Searly JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH : *On the renal basis for essential hypertension : nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion. J Hypertens* 6 : 763-777, 1988
- 15) 유원상 : 24시간 활동중 혈압감시. 제 44 차 대한내과학회추계학술대회 초록집 191, 1992
- 16) 채봉남 · 김영권 · 윤여학 · 조윤숙 · 최진용 · 손인 · 박성훈 : 정상한국인에서의 24시간 활동혈압에 관한 연구. 순환기 24(1) : 9-14, 1994
- 17) 박인수 · 노태호 · 박지원 · 전두수 · 윤호중 · 최의진 · 방병기 · 홍순조 : 정상 및 본태성 고혈압 한국인에서 미세알부민뇨의 발현율 및 24시간 활동혈압기로 측정된 혈압과의 상관관계. 순환기 24(6) : 834-840, 1994
- 18) IS Park, JH Kim & SJ Hong : *Correlation between blood pressure changes assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and urine microalbuminuria excretion rate in normal and essential hypertension. The Korean J Intern Med(Engl).* 9(1) : 32-38, 1994
- 19) Perloff D, Sokolow M, Cowan R : *The prognostic value of ambulatory blood pressures. JAMA* 249 : 2792-2798, 1983
- 20) O'brien E, Sheridan J, O'Mally K : *Dippers and non-dippers Lancet* 2 : 397, 1988
- 21) Staessen JA, Fagard RH, Lijnen PJ, Thijis L, Van Hoof R, Amery AK : *The mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects : a meta-analysis of 23 studies. Am J Cardiol* 67 : 723, 1991
- 22) Yutaka I : *Clinical application of 24-hr ambulatory blood pressure monitoring-experience in Japan. The 16th Japan Korea joint conference on cardiovascular disease. p81, 1995*
- 23) Kannel WB, Stampfer MJ, Castilli WP, Verter J : *The prognostic significance of proteinuria : the Framingham study. Am Heart J* 108 : 1347-52, 1984
- 24) Giaconi S, Levanti C, Fommei E : *Macroalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and in patients with borderline and mild essential hypertension. Am J Hypertens* 2 : 259-291, 1989
- 25) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C : *Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation* 81 : 528-536, 1990
- 26) Verdecchia P, Porcellati C : *Association between decreased nocturnal blood pressure reduction and cardiac hypertrophy in hypertensive women. J Am Coll Cardiol* 17(supp A) : 71A, 1991
- 27) Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K : *Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am Heart J* 123 : 1307-1311, 1992
- 28) Shimata K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T : *Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. Hypertens* 16 : 692-699, 1990
- 29) Borst JGG and Borst De Geus A : *Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. Lancet* 1 : 677, 1963
- 30) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW : *Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long term regulation and in hypertension. Am J Hypertens* 52 : 584, 1972

- 31) Losse H, Wehmeyer H and Wessels F : *The water and electrolyte content of erythrocyte in arterial hypertension. Klin Wochenschr* 38 : 393, 1960
- 32) Vandongen R and Peart WS : *Calcium dependence of the inhibitory effect of angiotensin on renin secretion in the isolated perfused kidney of the rat. Br J Pharmacol* 50 : 125, 1974
- 33) MacGregor GA, Fenton S, Alaghband-Zadeh J : *An increase in circulating inhibitor of NA, K dependant ATPase. a possible link between salt intake and the development of essential hypertension. Clin Sci* 61 : 17s, 1981
- 34) Muirhead EE, Folkow B, Byers LW : *Cardiovascular effects of antihypertensive polar and neutral renomedullary lipids. Hypertens* 5(suppl 1) 1, 1983
- 35) Dahl LK : *Possible role of chronic excess salt consumption in the pathogenesis of essential hypertension. Am J Cardiol* 8 : 571, 1961
- 36) Folkow B : *Cardiovascular structural adaptations : its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. The fourth Volhard Lecture. Clin Sci Moll Med* 55:3s, 1978
- 37) Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Searly JE, Vaughan ED Jr : *Renin angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Am J Med* 52 : 633-652, 1972
- 38) Gavras H, Brunner HR, Laragh JH, Searly JE, Gavras I, Vukovich RA : *An-angiotensin converting enzyme inhibitor identify and treat vasoconstrictor ans volume factors in hypertensive patients. N Engl J Med* 291 : 817-821, 1974
- 39) 김진일 · 박인수 · 문언수 · 홍순조 : 정상 및 본태성 고혈압환자에서 *enalapril* 단독요법의 효과. 대한내과학회지 48(7) : 78-82, 1995