

본태성고혈압환자에서 혈압의 높이를 결정하는 인자

성균관대학교 의과대학 삼성재일병원 내과

박정배 · 신현호

서 론

고혈압은 유전 및 환경적인 인자가 함께 작용하여 혈압의 상승을 유발한다¹⁾. 고혈압같은 다인자성질환의 의미는 그 질환의 기전에 대해서 잘 모르기 때문에, 그 원인인자를 분별하고, 상호어떻게 작용하는지에 대해 밝히기가 어렵다는 것이다. 최근 분자 생물학의 발전에 힘입어, 동물 및 사람에서 고혈압과 관련있는 유전자들이 밝혀지고 있다²⁾. 유전자 검사가 점차로 간단해지고 정확해져서, 환경적인 요인을 분석하는 것보다 쉬워지고 있다. 사람에서 본태성고혈압과 가장 밀접한 것으로 알려져있는 것은 안지오텐시노겐 유전적다형성(M235T)이다³⁾. 그러나 유전자의 빈도는 인종간에 차이를 보이고, 고혈압의 진단 자체가 쉽지 않기 때문에 서로 상반된 보고들이 나오고 있다^{2, 4)}. 또한 우리나라 사람들은 서구와는 환경적인 면도 상당히 다르다. 소금의 섭취가 상대적으로 많고, 비만이 적으며, 흡연 및 알코올섭취량이 많은 것으로 알려져있다. 이에 저자들은 고혈압을 처음 진단 받았거나, 고혈압 약물치료를 받은 적이 없는 본태성고혈압 환자를 대상으로 안지오텐신전환효소 및 안지오텐시노겐 유전적 다형성, 대사적인 요소와 환경적인 요소를 분석하여, 혈압의 높이와 연관되어 있는 인자들을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

환자는 1994년 12월부터 1997년 7월까지 본원 내과를 방문한 환자중 고혈압을 처음 발견하거나, 고혈압 약물치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였다. 1주 이상의 간격을 두고 2회 이상 병원 내과외래를 방문하여,

방문할 때마다 좌우 2번 이상 혈압을 측정하여 평균 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90mmHg (Phase V 기준) 이상인 258명의 본태성고혈압환자(여자 75%, 평균나이 49.7세)를 대상으로, 1994년 12월 이후 방문한 환자를 연속적으로 모집하였다. 고혈압약물을 이미 복용하였거나, 고혈압성 응급증으로 즉시 치료가 요하거나, 이차성고혈압의 소견이 있거나, 혹은 24시간활동중 혈압측정을 거부한 환자는 대상에서 제외하였다. 진료실에서의 혈압은 내과외래에서 한사람의 남자의사가 측정하였으며, 5분 이상의 안정을 취한 뒤 앉은 자세에서 측정하였다. 외래에서는 수은혈압계(Yamasu, Japan)를 사용하였고, 첫 외래 방문후 1-2주 이내 24시간활동중혈압 측정(Accutractor II, Suntec[†])을 시행하였다. 주간(오전 6시-오후 10시)에는 매 20분마다, 야간(오후 10시-오전 6시)에는 매 30분마다 혈압을 측정하였다. 환경적인 요소는 흡연유무, 음주량(하루 3잔 이상시 +), 운동빈도(주당 운동횟수), 소금섭취량(아침 공복시의 소변 소디움/포타시움비)을 조사하였고, 유전적인 요소로는 안지오텐신전환효소(이하 전환효소) 및 안지오텐시노겐 유전적 다형성(M235T와 T174M), 고혈압가족력(부모, 형제중 고혈압 유무), 성별, 나이, 그리고 대사적인 요소로는 안정시 심박수(심전도의 심박수), 신체질량지수(kg/m²), 공복시 인슐린과 인슐린/혈당비, 지질과 레닌, 알도스테론을 조사하였다.

유전자검사 : 말초혈관에서 상업용 기구(Takara Co., Ltd., Japan)를 사용하여 DNA를 추출하였다. 전환효소 및 안지오텐시노겐 유전자분석을위해 100ng의 DNA를 template로 Thermal Cycler PJ2000 (Perkin Elmer Co., Norwalk, CT)를 이용하여 중합효소반응을 하였다. 안지오텐신전환효소의 Insertion/Deletion 유전자다형성을 관찰하기 위해 Rigat⁵⁾ 등의 방법을 이용하였고, 490 and 190 bp 의 두 allele의 중합효소반응의 부산물은 2% agarose gels에 전기영동을 시행하여 ethidium bromide에

접 수 : 1998년 4월 4일

통 과 : 1998년 8월 25일

*본 논문의 요지는 1997년 제49차 내과학회 추계학술대회에서 발표된바 있음

Table 1. Demographics & Metabolic Characteristics

	male	female	p
Number	64	194	
Age(year)	45±10	50±10	<.001
BMI(kg/m ²)	25.8±2.7	25.9±3.4	ns
Weight(kg)	72.0±9.3	62.2±8.6	<.001
Exercise(freq/wk)	1.4±2.4	0.9±1.8	<.001
Cholesterol(mg/dl)	198±38	207±43	ns
Insulin(uU/ml)	11.3±5.4	9.7±4.5	<.05
Insulin/glucose ratio	0.12±.05	0.10±.05	<.05
Renin(pg/ml)	11.8±12.4	8.5±11.7	ns
Aldosterone(pg/ml)	149±71	161±83	ns
Urine Na/K	2.6±1.2	2.4±1.2	ns

Data are mean ± SD

BMI: body mass index(weight/height²)

Table 2. Characteristics of Blood Pressure and Heart Rate

	male	female	p
HR by ECG(bpm)	73.6±11.3	74.8±11.6	ns
Clinic SBP(mmHg)	155±18	162±17	.002
Clinic DBP(mmHg)	104±9	103±10	ns
Day SBP(mmHg)	142±17	137±16	0.5
DBP(mmHg)	89±12	87±10	ns
Night SBP(mmHg)	128±17	126±19	ns
DBP(mmHg)	80±11	78±12	ns

Data are mean ± SD

HR ; heart rate(beat per minute),

SBP ; systolic blood pressure,

DBP ; diastolic blood pressure

staining하여 관찰하였다. 안지오텐시노젠(T174M, M235T)의 유전자를 분석하기 위해 Morise 등⁶⁾과 Craig 등의³⁾ 방법을 이용하였다. 중합효소반응의 부산물은 M235T의 경우에는 restriction endonuclease Tth 111-I으로 digestion시키고, 2% agarose gels에 전기영동을 시킨 후에 ethidium bromide에 staining 후 관찰하였다. T174M를 분석하기 위해 NCo I restriction enzyme에 digestion 후에 2.5% agarose gel에 전기영동후 관찰하였다.

통 계 : 통계는 SPSSWIN 7.0(SPSS inc., Chicago, USA) 통계프로그램을 사용하였다. 혈압 및 각 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, 각 군은 Student t-test와 각 요소들과 관련 있는 인자에 대해서는 단순회귀분석과 단계별 다중회귀분석(stepwise multiple regression analysis)을 이용하여 관계를 분석하였다. 각 통계처리는 P 값이 0.05미만시 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 임상적 특징과 혈압

258명(여자 75%, 평균나이 49세)으로 남자, 여자사이에 신체질량지수, 체중, 혈중 콜레스테롤, 레닌, 알도스테론과 아침 공복시 소변의 나트륨/포타시움비는 차이가 없었다. 운동빈도, 공복시 혈중 인슐린, 인슐린비는 남자에서 유의하게 높았다(Table 1). 진료실에서 혈압은 여자가 162±17 mmHg, 남자가 155±18 mmHg로 여자에서 높았으나(p<.01), 주간 활동중 혈압은 남자가 142±17 mmHg로 여자의 137±16 mmHg보다 높은 경향이 있었다(p=.06). 심박수, 진료실 이완기혈압, 주간 활동중 이완기혈압, 야간 수축기 및 이완기혈압은 남녀사이에 차이가 없었다(Table 2).

Table 3. Correlation with Genetic Factors

	Sex	FHx	ACE	M235	T174
Day SBP	.13	.10	.12	.13	.05
(mmHg)	(.40)	(.11)	(.19)	(.13)	(.60)
DBP	.10	.12	.13	.10	.01
(mmHg)	(.13)	(.06)	(.15)	(.27)	(.40)
Night SBP	.04	.10	.11	.08	.11
(mmHg)	(.52)	(.13)	(.24)	(.37)	(.24)
DBP	.07	.09	.06	.06	.06
(mmHg)	(.28)	(.19)	(.52)	(.54)	(.54)

FHx ; family history, ACE ; angiotensin converitng enzyme gene, M235 &T174 ; angiotensinogen gene polymorphism, correlation coefficients(r, (p))

Table 4. Day SBP according to Gene Polymorphisms

	ACE			M235T			T174M		
	DD	ID	II	aa	aA	AA	CC	CT	TT
Number	35	65	32	80	47	4	108	20	0
Day SBP	144	137	139	141	137	130	140	138	
	±16	±18	±17	±17	±17	±5	±18	±17	
Day DBP	90	87	87	88	86	86	88	86	
	±11	±11	±13	±11	±12	±5	±12	±10	

Data are mean±SD

Day SBP, DBP ; mmHg, M235T ; angiotensinogen M235T gene T174M ; angiotensinogen T174M gene

Table 5. Correlation with Environmental Factors

	Alc.	Sm.	Ex.	Wt.	Ur Na/K	HR
Day SBP	.12	.12	.07	.15	-.01	.17
(mmHg)	(.07)	(.05)	(.58)	(.02)	(.90)	(.04)
DBP	.17	.11	.13	.13	-.07	.08
(mmHg)	(.01)	(.07)	(.31)	(.05)	(.51)	(.33)
Night SBP	.11	.17	.05	.11	-.05	.11
(mmHg)	(.10)	(.01)	(.72)	(.08)	(.62)	(.23)
DBP	.15	.15	.11	.11	-.03	.03
(mmHg)	(.02)	(.02)	(.37)	(.10)	(.79)	(.73)

Alc ; alcohol, Sm. ; smoking, Ex. ; exercise, Wt. ; weight, Ur Na/K ; spot urine Na/K ratio, HR ; Heart rate by ECG, correlation coefficients (r,(p))

2. 유전적 요소와의 관계

혈압의 높이와 안지오텐신전환효소 및 안지오텐시노젠(T174M, M235T) 유전적 다형성과는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다(Table 3). 전환효소의 유전자형

에 따라 혈압의 크기를 분석하면, DD형 144±16/90±11 mmHg, ID형 137±18/87±11 mmHg, II형 139±17/87±13 mmHg으로 DD 형에서 약간 높았으나 통계적인 의미는 없었다. 안지오텐시노젠 M235T 유전자형에 따른 혈압의 크기는 aa형 141±17/88±11 mmHg, Aa형 137

$\pm 17/86 \pm 12$ mmHg, AA형 $130 \pm 5/88 \pm 5$ mmHg으로 통계적으로 의미가 없었다. T174M 유전자형에 따른 혈압은 CC형에서 $140 \pm 18/88 \pm 12$ mmHg, CT형은 $138 \pm 17/86 \pm 10$ mmHg으로 차이가 없었다(Table 4). 성별, 고혈압의 가족력과는 통계적으로 상관관계가 없었고 나이가 증가할수록 주간 이완기혈압은 감소하였다($r = -.08, p = .03$).

3. 환경적 요소와의 관계

단순회귀분석법에 의해 환경적요소와 혈압의 높이와의 관계를 분석하면, 음주량과 체중의 증가는 주간 수축기혈압($r = .13, p = .04$; $r = .15, p = .02$)과 주간이완기혈압($r = .17, p = .01$; $r = .12, p = .05$), 야간 이완기혈압($r = .15, p = .02$; $r = .11, p = .01$)의 증가를 보였다. 소변 소디움/포타시움비로 측정된 소금섭취량 혹은 운동빈도와 혈압의 크기는 통계적으로 상관관계를 나타내지 않았다. 안정시의 심박수가 증가할수록 주간수축기혈압이 증가하였다($r = .17, p = .04$)(Table 5).

4. 내분비적 요소와의 관계

오전 공복 인슐린, 인슐린/혈당비 및 오전 레닌과 혈압의 높이와는 상관관계가 없었다. 혈중 알도스테론 수치와 주간 이완기 및 야간 수축기와 이완기혈압과 유의한 상관관계를 보였다(각각 $r = 0.16, p = 0.03$; $r = 0.17, p = 0.03$; $r = 0.16, p = 0.04$). 여자에서 혈중 알도스테론과 소금섭취량과는 밀접한 역상관관계를 나타내었다($r = -0.42, p = 0.001$)(Table 6).

5. 혈압 높이의 단계적 회귀분석

단계적 회귀분석방법에의해 체중은 주간 수축기 및 이완기혈압과($r = .11, p = .03$; $r = .11, p = .03$), 흡연은 야간 수축기혈압($r = .13, p = .02$), 남자에서 안정시 심박수는 주간 수축기혈압과 야간이완기혈압($r = .42, p = .04$; $r = .50, p = .05$), 음주는 주간 이완기혈압($r = .48, p = .03$)과 상관관계를 보였다(Table 7).

Table 6. Correlation with intermediate phenotype

	Chol.	Insulin	Ins/glu	Renin	Aldo.
Day SBP (mmHg)	.01 (.87)	.03 (.74)	.07 (.38)	-.04 (.60)	.10 (.20)
DBP (mmHg)	-.03 (.64)	-.03 (.66)	.04 (.61)	-.05 (.48)	.16 (.03)
Night SBP (mmHg)	.03 (.70)	.00 (.99)	.08 (.31)	-.09 (.24)	.17 (.03)
DBP (mmHg)	.03 (.63)	-.01 (.87)	.08 (.33)	-.09 (.22)	.16 (.04)

Chol. ; cholesterol, Ins/glu ; fasting insulin/glucose ratio, Aldo. ; aldosterone, correlation coefficients (r, (p))

Table 7. Multiple stepwise regression with ambulatory BP

parameter	BP	regression coefficients	p value
Weight(kg)	day SBP	.11	.03
	day DBP	.11	.03
Smoking	night SBP	.13	.02
	day SBP	.42	.04
HR(bpm)*	night DBP	.50	.05
	day DBP	.48	.03

HR(bpm) ; heart rate by ECG in men

고 안

고혈압은 다인자성질환이다. 유전자와 환경이 함께 작용하여 혈압을 상승시킨다. 그러나 어떤 요소가 어떻게 혹은 이런 요소들이 어떻게 상호 작용하여 혈압을 상승시키는지는 아직도 분명히 밝혀지지 않았다. 고혈압이 어떻게 발생하는지에 대해 불명확하기 때문에 고혈압에 대한 예방과 치료는 어렵고 막연하다. 현재까지 알려진 바로는, 고혈압은 고혈압의 유전적 경향이 있는 사람이 소금의 섭취가 많거나, 비만, 육체적활동량이 적은 경우, 스트레스 등의 좋지 못한 환경을 접하게 될 때 고혈압이 발생할 가능성이 많다는 확률이 가장 널리 알려져 있다^{7,8)}. William 등에 의하면, 유전자가 혈압의 변화에 가계연구에서는 25%에서, 그리고 쌍둥이 연구에서는 65% 정도 영향을 미치는 것으로 추정하였고, 이완기혈압의 변화중 약 7%만이 환경적인 변화에 기인한다고 하여 대부분의 가족내에서 혈압의 변화는 유전에 기인하는 것이라 하였다⁷⁾. 최근에 분자생물학의 급속한 발전으로 동물실험 등을 이용하여 고혈압을 일으킬 것으로 추정되는 유전자들이 밝혀지고 있고, 사람을 대상으로 연구가 활발히 일어나고 있어 유전에 대한 궁금점들이 많이 풀리고있다¹⁾. Spontaneously hypertensive rat 등의 동물실험에서 전환효소의 유전적다형성이 혈압과 연관되어 있는 것이 밝혀졌지만⁹⁾, 사람에서는 대부분 연관이 없는 것으로 알려져 있다^{10, 11)}. 사람에서 본태성 고혈압의 발생에 관여할 것으로 알려져있는 것은 안지오텐시노젠(M235T) 유전적 다형성뿐이다²⁾. 또한 Lifton 등에 의하여 멘델형의 유전방식에 따라 단일유전자이상에 의한 고혈압이 밝혀지고 있다¹²⁾. 그러나 사람이나 동물실험등에 의한 연구에서 고혈압의 발생에는 단일유전자보다는 여러 유전자가 함께 작용하여 고혈압을 유발하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 고혈압과 전환효소 및 안지오텐시노젠 유전적 다형성과 관계를 밝힐 수가 없었으며, 유전자형에 따른 혈압의 크기도 통계적으로 의미를 밝힐 수 없었다. 단일 유전자 분석에 의해 혈압의 변화를 관찰할 수 없는데, 이는 혈압의 변화에 환경적인 요소들과 서로 밀접하게 작용하기 때문에 유전적인 부분을 따로 떼어내어 분석하는 것이 어렵기 때문인 것으로 생각된다. 또한 우리가 병원에서 만나는 환자들은 이미 고혈압의 초기에 있는 것이 아니라 이미 진행된 사람들여서 고혈압의 유발인자를 알기가 힘들고,

더욱이 혈압을 높이를 결정하는데 유전자의 역할을 찾을 수 없었던 것으로 생각된다. 이러한 유전자의 이상이 혈압을 상승시키는 기전은, 레닌-안지오텐신시스템을 활성화시켜 신장에서 소디움과 수분의 재흡수를 증가시켜 혈압을 상승시킨다.

서구사회에서는 나이가 들수록 수축기혈압은 점차로 올라가고, 이완기혈압은 60세 까지 올라가다가 이후에는 남자는 약간 감소하는 추세를 보인다¹³⁾. 본 연구에서는 나이가 증가할수록 이완기혈압의 감소가 약간 보였으나, 그 나이의 경계를 구분하기가 불분명하였고, 수축기혈압은 상관관계를 나타내지 못하였다. 이는 대상환자의 나이 분포가 50세 전후에 밀집되어 있어 그러한 결과를 나타낸 것으로 생각된다. 우리나라에서는 남자가 여자보다 전 연령층에서 혈압이 높은 것으로 되어있다¹⁴⁾. 이는 50세 전후 본태성고혈압환자를 대상으로한 본 연구에서도 병원에서 측정한 혈압의 경우는 여자에서 수축기혈압이 높게 나타났으나 주간활동중혈압은 오히려 낮게 측정되었다. 이는 여자의 경우 병원에서 측정한 혈압의 값에는 상당부분 백의성효과(white coat effect)가 내포되어 있다고 추정되어진다. 본원을 방문한 환자들을 대상으로 조사한 다른 연구에서, 백의성효과는 여자(평균 25/16 mmHg)가 남자(평균 12/15 mmHg)보다 더 뚜렷하였고, 첫 번째 방문보다는 두 번째 방문에서 크기가 감소하였다. 그러나 성별과 혈압의 크기와는 연관성이 없었다. 1995년 박동이 한국사람들을 대상으로 한 연구에서 혈압과 관련된 요인으로써 체중, 비만도, 경제상태, 교육정도, 가족력, 맥박, 임신수, 자녀수, 흡연, 음주, 콜레스테롤, 혈색소, 뇨단백, 염분섭취등이 혈압과 관련된 것으로 보고하고 있고, 이들 변수에 의한 설명력은 수축기혈압이 14%, 이완기혈압이 21%이라 하였다¹⁵⁾. 단순회귀분석으로 환경적요소와 혈압의 높이에 관한 분석에서 음주(하루 소주 3잔 이상 마시는 경우를 양성이라함)와 체중의 증가는 미약하지만 주간수축기혈압과 주간이완기혈압, 야간이완기혈압의 증가를 보였다. Klatsky 등의 연구에서도 음주나 체중과 밀접한 상관관계를 보고하였으나, 그 기전에 대해서는 아직 확실하지 않다¹⁶⁾.

소금은 혈액량과 전부하를 증가시키고 심박출량을 증가시키으로써 혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있다. 정상인에서는 혈압이 올라감에 따라 소디움배출이 증가하여 혈압이 떨어지나, 고혈압환자에서는 암-나트륨배출 곡선이 우측으로 재조정되어있기 때문에 더 높은 혈

압에서 이뇨작용이 일어난다. 본 연구에서는 여자에서 소듐의 배설량과 혈중 알도스테론과 역상관관계를 나타내었다($r=-.42, p=.001$). 소금의 섭취량이 증가하면 상대적으로 혈중 알도스테론을 감소시켜, 혈압의 크기에는 영향을 못 미치는 것으로 생각된다. 이는 여자가 남자에 비해 흡연, 음주, 그외 다른 고혈압의 위험인자가 상대적으로 적고, 소금섭취에 의한 혈장량의 변화에 레닌-안지오텐신시스템의 보상작용이 뚜렷하게 나타나기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 대부분의 서구사회에서는 혈압을 일으키는 한계치 이상으로 소금을 섭취하기 때문에 실제로 소금과 혈압과의 밝히는 것이 어려운 경우가 많다¹⁷⁾. 본 연구에서는 개인의 소듐 및 포타시움의 섭취량을 아침 공복시 소변에서의 소듐/포타시움비로 측정하였다. 아침 공복의 소변에서의 소듐과 포타시움의 배설량이 거의 비슷하고, 병원에 내원하는 대부분의 환자들의 식사습관이 안정되어 있어서 24시간 검사치를 대신할 수 있을 것으로 생각되고, 검사비가 싸고, 검사가 용이한 특징을 가지게 된다. Bruce 등의 연구에서 수시 소변의 소듐비/포타시움비는 24시간 혹은 야간 수면 후 소변을 이용한 연구들의 결과와 비슷하였다¹⁸⁾. 혈압과 소변의 소듐/포타시움비는 혈압과 포타시움보다는 소듐과의 관계와 더 비슷하고, 소듐과의 관계보다 더 강하고 일정하기 때문에 집단으로 검사하는 방법으로는 유용할 것으로 생각된다¹⁹⁾. 본 연구의 아침공복 소변 소듐/포타시움비로 측정된 소금섭취량과 혈압의 크기와는 통계적으로 상관관계를 나타내지 않았다. 이는 10,079명을 대상으로 전세계 52 개의 의료센터에서 시행한 Intersalt 연구와는 상반된 결과이다²⁰⁾. 이 연구에서는 소듐배출량과 혈압의 기울기와는 유의한 상관관계를 나타내었고, 소듐을 적게 섭취할수록 혈압에 좋은 영향을 미치고, 나이에 따른 혈압변화 및 심혈관계사망률에도 좋은 영향을 미칠 것으로 하였고, 반면 포타시움의 배출은 각 센터내의 개인에서의 혈압과 역상관관계를 나타내었다. 좌업생활 하는 혹은 신체적응도가 낮은 정상혈압인은 활동적이고 신체적응도가 좋은 사람보다 고혈압의 발생이 20-50% 더 높은 것으로 보고하고 있다²¹⁾. 본 연구에서 운동회수와 혈압의 높이와 관계를 밝힐 수가 없었는데, 이는 일주일에 시행한 운동회수를 기준으로 조사하는 것으로는 그사람의 신체적응도를 평가할 수 없었던 것으로 생각된다. 또한 치료받지 않은 고혈압환자가 정상인에 비해 심박수가 높은 것으로 알려져있다.

이는 고혈압환자에서는 교감신경활성도의 한계치가 높게 설정되어있기 때문인 것으로 설명되나, 그 원인-결과 관계에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 심박수가 주간수축기혈압과 야간이완기혈압과 정관계를 나타내었다.

내분비 대사적인 면은 고혈압의 발생에도 관여할 뿐 아니라, 고혈압의 지속시키는 데에도 관여하는 것으로 알려져 있다. Framingham 연구에서 나이뿐만 아니라, 지방, 심박수, 알코올섭취, 혈색소, 혈당, 중성지방, 인 등이 남녀모두에서 고혈압의 발생에 관여한다고 하였다²²⁾. 인슐린은 직접 혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있다. 신장에서 소듐을 재흡수를 증가시키고, 혈관내 혈액량을 증가시키고, 교감신경계를 활성화시켜 혈압의 상승을 유발하는 것으로 알려져 있다²³⁾. 그러나 연구에 기초를 둔 연구에서 그 결과들이 상반된 조건을 나타낸다^{24, 25)}. 본 연구에서도 공복 인슐린 및 인슐린/혈당비와 혈압의 크기와는 아무런 관계를 나타내지 못하였다. 그렇지만, 치료받은 적이 없는 고혈압환자들이 정상인에 비해 인슐린 저항성이 높고, 고인슐린혈종이고, 중성지방이 높은 것으로 보아 고혈압의 발생에는 탄수화물 및 지질의 대사가 관여할 것으로 여겨진다²⁶⁾.

결론하면, 고혈압의 발생에는 유전자와 환경적인 요소가 서로 복합적으로 작용하여 관여하는 것으로 생각된다. 우리가 진료실에서 접하는 환자들은 이미 고혈압이 진행되어 있기 때문에 그 혈압의 높이를 결정하는 요소들을 구별해내는 것은 더욱 어려운 것으로 생각된다. 중년의 본태성고혈압환자를 대상으로 본 연구에서는, 혈압의 높이는 유전적인 면보다는 체중, 음주, 그리고 혈중 알도스테론 등의 환경적인 면과 대사적인 면에 더 영향을 받을 것으로 생각된다. 이는 우리가 이미 고혈압의 위험인자에 많이 노출되어있는 사회에 살고있기 때문에, 보다 젊은 성인에서는 유전적인 요소에 영향을 많이 받고, 나이 든 성인에서는 환경적인 요소에 영향을 많이 받을 것이라는 주장과 상통한다⁷⁾.

요 약

목적 : 본태성 고혈압은 유전적 및 환경적 요인들이 서로 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 인종간의 유전적 배경이 다르고 생활양식이 다르기 때문에 발생인들이 서로 다를 수밖에 없다. 이에 저자들은 삼성제일병원을 내원한 고혈압환자를 대상으로 혈압의

높이와 관련된 한국인의 위험인자들을 관찰하였다.

방법 : 1994년 12월부터 1997년 7월까지 외래를 방문한 환자 중에서 1-2주 간격으로 측정된 혈압이 평균 140/90 mmHg 이상이고 고혈압 약물 치료를 받은 적이 없는 258명(나이 ; 49.1세, 남/여 ; 68/194명)을 대상으로 하였다. 혈압의 크기는 24시간 활동중혈압을 측정하여 결정하였고 주간(06-22시)과 야간(22-06시)을 구분하였다.

성적 : 1. 유전적 요소: 안지오텐신전환효소 및 안지오텐시노젠(T174M, M235T) 유전적 다형성과는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

2. 환경적 요소: 성별, 고혈압의 가족력과는 통계적으로 상관관계가 없었다. 나이가 증가할수록 주간 이완기혈압은 감소하고($r=-.08, p=.03$), 음주와 체중의 증가는 주간 수축기혈압($r=.13, p=.04$; $r=.15, p=.02$)와 주간이완기혈압($r=.17, p=.01$; $r=.12, p=.05$), 야간 이완기혈압($r=.15, p=.02$; $r=.11, p=.01$)의 증가를 보였다. 소변 소듐/포타시움비율로 측정된 소금섭취량과 혈압의 크기는 통계적으로 상관관계를 나타내지 않았다.

3. 내분비적 요소: 오전 공복 인슐린, 인슐린/혈당비 및 오전 레닌과 혈압의 높이와는 상관관계가 없었다. 혈중 알도스테론 수치와 주간 이완기 및 야간 수축기와 이완기혈압과 유의한 상관관계를 보였다(각각 $r=.16, p=.03$; $r=.17, p=.03$; $r=.16, p=.04$). 여자에서 혈중 알도스테론과 소금 섭취량은 밀접한 역상관관계를 나타내었다($r=-.42, p=.001$).

결론 : 외래에서 진단한 본태성고혈압환자에서 혈압의 높이는 체중, 음주, 그리고 혈중 알도스테론등의 환경적 요소와 대사적인 요소와 관계가 있었다.

안지오텐신 전환효소 및 안지오텐시노젠의 유전자 분석을 위하여 기술적 수고를 하여 주신 제일의학연구소의 문인걸, 황창선 연구원께 감사드립니다.

=Abstract=

Determinants of the Magnitude of Blood Pressure in Essential Hypertension

Jeong Bae Park, M.D., Hyun Ho Shin, M.D.

Department of Medicine, Samsung Cheil Hospital, Sung Kyun Kwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The cause of blood pressure(BP) variation is difficult to identify because genes and environment interact to produce the BP phenotype. Different genetic background and culture in a population make different gene frequency and environment for hypertension. Therefore, we studied the determinants of BP with reference to genes, metabolic factors and environmental factors in Korean population.

Methods : A study was carried out in two hundred fifty-eight patients(mean age 49, females 74%) with newly detected hypertension. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring(Accutractor II, Suntec[®]) was performed as an index of the magnitude of BP. The contributory factors studied were angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen(AGT ; T174M and M235T) gene as a genetic factor, alcohol and smoking habitus, exercise, sodium intake as an environmental factor, and body mass index(BMI), insulin, lipid, renin, and aldosterone as a intermediate phenotype.

Results : 1) Genetic factors : There were no significant associations between ACE and AGT polymorphisms and the magnitude of BP. 2) Environmental factors : Alcohol and weight were significantly correlated with daytime systolic BP($r=.13, p=.04$ and $r=.15, p=.02$), diastolic BP($r=.17, p=.01$ and $r=.12, p=.05$), and nighttime diastolic BP($r=.15, p=.02$ and $r=.11, p=.01$). Sodium intake, as assessed by fasting spot urine Na/K ratio in the morning, was not related to the magnitude of BP. 3) Intermediate phenotype : Plasma aldosterone level was significantly correlated to daytime diastolic BP($r=.16, p=.03$), nighttime systolic BP($r=.17, p=.03$), and nighttime diastolic BP($r=.16, p=.04$). In women, plasma aldosterone was reversely correlated to urine Na/K ratio($r=-.42, p=.001$).

Conclusions : The magnitude of blood pressure in essential hypertension seems to be mainly determined by weight, alcohol intake, and plasma aldosterone level.

Key Word : Genes, environment, hypertension

REFERENCES

- 1) Harrap SB: *Hypertension: genes and environment. Lancet* 344:169, 1994
- 2) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charu A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel J-M, Corvol P: *Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell* 72:169, 1992
- 3) Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM: *Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a*

- systematic review and methodological appraisal. Hypertension 30:1331, 1997*
- 4) Craig L, Bennett CL, Schrader AP, Morris BJ: *Cross-sectional analysis of Met 235-Thr variant of angiotensinogen gene in severe, familial hypertension. Biochem Biophys Res Commun 197:833, 1993*
 - 5) Rigat B, Hubert C, Alhenc Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 86:1343, 1990*
 - 6) Morise T, Takeuchi Y, Takeda R: *Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension. J Intern Med. 237:175, 1995*
 - 7) William RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Wu LL, Berry TD, Stults BM, Schumacher CS, Lifton RP, Lalouel JM : *Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? Hypertension 18 (suppl 1):I-29, 1991*
 - 8) Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR: *Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. Am J Epidemiol 129:625, 1989*
 - 9) Jacob HJ, Lindpaintner K, Lincoln SE, Kusumi K, Bunker RK, Mao YP, Ganten D, Dzau VJ, Lander ES: *Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. Cell 67:213, 1991*
 - 10) Jeunemaitre X , Lifton RP, Hunt SC, Williams WR, Lalouel J-M: *Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. Nat genet 1:72,1992*
 - 11) Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, Foy CJ, Watt GC: *The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. Hypertension 21:455, 1993*
 - 12) Lifton RP: *Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 272:676, 1996*
 - 13) Fletcher A, Bulpitt C: *Epidemiology of hypertension in the elderly. J Hypertens 12:S3, 1994*
 - 14) Kim IS, Lee YH, Suh I, Oh HC, Oh DK, Kim SJ, Park CD: *Korean Nationwide Blood Pressure Study. Yonsei Medical Journal 23:15, 1982*
 - 15) 박종구 : *고혈압의 역학. 대한고혈압학회지 1:6, 1995*
 - 16) Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB, Gerard MD: *Alcohol consumption and blood pressure, Kaiser Permanent Multiphasic Health Examination Data. N Engl J Med 296:1194, 1997*
 - 17) Kaplan NM: *Dietary salt intake and blood pressure. JAMA 251:1429, 1984*
 - 18) Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Ratcliffe JG, Thomson AG: *Casual urine concentrations of sodium, potassium, and geographic blood pressure variations in Great Britain. J Hum Hypertens 6:157, 1992*
 - 19) Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Ratcliffe JG: *Casual urine concentrations of sodium, potassium, and creatinine in population studies of blood pressure. J Hum Hypertens 4:597, 1990*
 - 20) Intersalt Cooperative Research Group: *Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J 30:319, 1988*
 - 21) Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL: *Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. Am J Epidemiol 117:245, 1983*
 - 22) Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3d, Castelli WP: *Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study. Prev Med 16:235, 1987*
 - 23) Landsberg L, Troisi R, Parker D, Young JB, Weiss ST: *Obesity, blood pressure and the sympathetic nervous system. Ann Epidemiol 1:295, 1991*
 - 24) Deuke PS, Pollock VE: *Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. Arch Intern Med 152:1649, 1992*
 - 25) Asch S, Wingard DL, Barrett-Connor EL: *Are insulin and hypertension independently related? Ann Epidemiol 1:231, 1991*
 - 26) Reaven GM: *Abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. Relation with obesity. Ann Epidemiol 1:305, 1991*