

過량의 食鹽投與가 白鼠의 腎動脈의 形態學的 構造에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究*

嶺南大學校 醫科大學 病理學教室

崔 元 熙 · 李 泰 淑

緒 論

人間의 生活과 食事가 不可分의 關係에 있는 것과 같이 食事와 調味料과도 또한 密接한 關係가 있는 것은 周知의 事實이며 이 中에는 食鹽이 차지하는 比重이 相當히 큰 것이다. 食鹽이 人間의 食生活에 使用된 年代는 正確히 알수는 없지만 現在에는 極少數의 原始民들을 除外하고는 우리 人間의 飲食物에 鹽分을 使用하지 않는 나라나 民族은 거의 없는 것 같다. 그런데 이 鹽分이 人體의 高血壓을 誘發하는데 重要한 因子가 된다는 것은 오래 前부터 論議되어 왔다. 그러나 鹽分이 어떻게 作用하여, 어떠한 臟器 또는 組織에, 어떻게 病變을 惹起시키는 가에 對해서는 正確한 機轉이 잘 알려져 있지 않으며 臨床的 實驗에서 過량의 鹽分을 攝取하면 高血壓을 誘發시키며, 또 이 高血壓은 家傳的 또는 遺傳的인 因子를 가지고 있다는 것을 알게 되었다. 그러나 多量의 鹽分을 攝取하므로 招來되고 形態學的인 變化에 對한 研究文獻은 많지 않으며 특히 動物을 利用해서 日用量 또는 多量의 鹽分을 食鹽에 混合投與하여 動物의 腎動脈에 일어나는 形態學的 變化에 對한 論述은 尙貴하므로 著者들은 白鼠를 實驗動物로 使用하여 對照群과 食鹽을 飼料에 添加하여 飼育한 實驗群과 그리고 食鹽의 量을 各各 달리한 實驗群間의 腎動脈에 惹起된 形態學的인 變化를 觀察하여 多量의 鹽分攝取로 因하여 發生할지도 모르는 高血壓의 發生機轉에 對한 原因研明에 도움이 될 爲하여 本實驗을 試圖하여 그 結果를 發表하는 바이다.

材料 및 方法

1. 材 料

實驗動物은 生後 4週内外의 雄性白鼠中 健康이 良好한 것만 골라서 使用하였다. 鹽分은 化學的으로 그 純度가 99%以上인 食用소금을 使用하였으며 飼料은 鹽分을 全혀 添加하지 않았는 것을 特別注文製 作하여 여기에 必要量의 소금을 加하여 飼育하였다.

2. 實驗方法

無鹽分基本飼料에 소금을 0.06%混合한 對照群, 2.0%의 소금을 混合한 低鹽分投與群, 그리고 8.0%의 소금을 混合한 高鹽分投與群의 3群으로 나누어 飼育하면서 實驗始作 2週後부터 2週間隔으로 各群에서 3마리의 屠殺하여 組織標本을 作成하여 檢鏡하였다.

3. 組織標本作成

屠殺即時 兩側腎을 摘出하여 橫으로 數片으로 切斷하여 깨끗이 水洗한 後 10%中性 formalin水溶液에 24時間 固定하여 通常方法에 依해 組織標本을 作成하여 hematoxylin-eosin, trichrome, PAS, 그리고 elastic stain을 各各 施行하여 檢鏡하였다.

4. 病理學的所見의 判讀

腎動脈의 크기에 따라 細動脈(arteriole), 小動脈(small artery), 그리고 中動脈(medium artery)의 3群으로 나누어 各動脈들의 內膜과 中膜의 肥厚와 變性의 有無를 觀察하여 그 程度에 따라 아주 輕微한 것을(±), 輕한 것을(+), 中等渡의 것을(++) , 그리고 相當히 甚하게 나타난 것을(卅)로 標示하였다.

*本 論文은 1984年度 嶺南大學校 研究補助費로 作成된 것임.

Table 1. Microscopic changes of renal arteries in rats of control group

Duration	Arterioles		Small arteries		Medium sized & arteries	
	Prolif. chan.	Degene. chan.	Prolif. chan.	Degene. Chan.	Prolif. chan.	Degene. chan.
	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.
2W						
4W						
6W						
8W						
10W						
12W						
14W						
16W			±			
18	±		+		±	
20W	±		+		+	

1. 對照群

對照群에 있어서 腎動脈의 病變을 보면 細動脈에 있어서는 實驗18週 및 20週에 있어서 輕微한 內膜의 肥厚가 있었고, 小動脈에 있어서는 14週에서 輕微한 內膜肥厚가 나타나기 始作하여 18週와 20週에 各各 輕度의 內膜肥厚를 觀察할 수 있었다. 中動脈에 있어서는 18週에 輕微한 內膜肥厚가 있었고 그리고 20週에 輕度의 內膜肥厚를 觀察할 수 있었다 (第1表參照).

2. 低鹽分投與群

低食鹽投與群에 있어서 腎細動脈에 있어서 病變은 實驗 14週부터 16週까지 輕微하게 나타나서 18週와 20週에서도 輕度의 內膜의 肥厚性病變을 觀察할 수 있었다(第2表 參照). 小動脈에 있어서는 實驗第 12週부터 輕微한 內膜의 肥厚性病變이 나타나

서 18週까지 繼續해서 觀察되었고 20週에는 輕度의 變化를 나타냈다(第2表參照). 中動脈에 있어서는 實驗 第16週와 18週에서 輕微한 內膜의 肥厚性病變을 나타냈고 20週에서 輕度의 內膜肥厚를 觀察할 수 있었다(第2表參照).

3. 高食鹽投與群

高食鹽投與群에 있어서 細動脈의 病變을 보면 實驗第6週부터 輕微한 內膜의 肥厚性 變化가 나타나서 10週와 12週에서는 輕度의 內膜肥厚를, 그리고 14週, 16週, 그리고 18週에서는 中等度의 內膜肥厚를, 그리고 20週에서는 相當히 甚한 內膜의 肥厚性病變을 觀察할 수 있었다. 中膜의 肥厚性 變化도 實驗第16週에 輕微하게 나타나서 18週와 20週에서는 輕度의 肥厚性 變化를 觀察할 수 있었다. 또 細動脈의 退行性病變은 內膜에 있어서는 18週와 20週에서 輕한 程度의 것을, 그리고 中膜에서는 20週에

Table 2. Microscopic changes of renal arteries in rats of low-salt group

Duration	Arterioles		Small arteries		Medium arteries	
	Prolif. chan.	Degene. chan.	Prolif. chan.	Degene. chan.	Prolif. chan.	Degene. chan.
	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.	Int. Med.
2W						
4W						
6W						
8W						
10W						
12W			±			
14W	±		±			
16W	±		±		±	
18W	+		±		±	
20W	+		+		+	

Table 3. Microscopic changes of renal arteries in rats of high-salt group

Duration	Arterioles				Small arteries				Medium arteries			
	Prolif. chan.		Degene. chan.		Prolif. chan.		Degene. chan.		Prolif. chan.		Degene. chan.	
	Int.	Med.	Int.	Med.	Int.	Med.	Int.	Med.	Int.	Med.	Int.	Med.
2W												
4W												
6W	±											
8W	±				±							
10W	+				±							
12W	+				+							
14W	++				+				±			
16W	++	±			+	±			±			
18W	++	+	+		++	+	+	+	+	+	±	±
20W	+++	+	+	+	++	+	+	+	+	+	±	±

서 輕한 變性을 各各 觀察 할 수 있었다(第3表參照). 小動脈에 있어서 內膜의 肥厚性變化는 實驗第8週와 10週에서 輕微하게 나타나서 12週, 14週, 그리고 16週에서 輕度로 나타났고, 18週와 20週에서 中等度의 肥厚性變化를 觀察할 수 있었다. 또 中膜의 肥厚性變化는 16週에서 輕微하게, 그리고 18週와 20週에서 輕度의 肥厚性變化를 觀察할 수 있었다. 小動脈의 退行性病變은 內膜과 中膜에 있어서 다같이 18週와 20週에서 輕度의 것을 觀察할 수 있었다(第3表參照). 中動脈에 있어서 肥厚性變化를 보면 內膜에 있어서는 14週와 16週에서 輕微한 程度로 나타나서 18週와 20週에서 輕度의 內膜肥厚을 觀察할 수 있었으며 中膜에 있어서는 18週와 20週에서 輕度의 肥厚性變化를 볼 수 있었다. 中動脈의 退行性病變은 內膜과 中膜에서 다같이 18週와 20週에서 輕微하게 觀察할 수 있었다(第3表參照).

考 察

鹽分이 高血壓과 密接한 關係가 있다는 研究는 相當히 많이 發表되어 있다. 그러나 鹽分을 많이 攝取한다고 해서 반드시 高血壓을 일으키지는 않고 遺傳的 因子가 關與한다는 사실도 人體에 있어서나 動物實驗에서 밝혀져 있다. Dahl等은 白鼠를 利用한 實驗에서 鹽分에 對해 高血壓을 誘發하는 sensitive strain과 反對로 高血壓을 誘發시키지 않는 resistant strain을 分離했다. 그래서 이들 두 strain 간에는 鹽分에 對한 反應에 큰差異가 있다. 人體에 있어서 高血壓患者에 나타나는 病變은 大端히 많고 複雜하지만 主要病變이 나타나는 膜器는 腎이며 特別히 腎細動脈이나 小動脈에 肥厚性變化와 이들 動脈에 硝子樣變性이나 壞死等의 病變이 惹起된다. 이

와같이 人體에 있어서의 高血壓의 發生機轉에 對해서는 明確히 究明되지 못한 點이 많지만 高血壓이 있는 患者에 있어서의 形態學的變化는 그 研究가 광범위하게 行하여졌다. 그러나 動物實驗에서 高血壓이 腎動脈에 어떠한 病變을 惹起시키느냐에 對한 研究는 그 文獻이 稀有하다. 그래서 著者들은 白鼠를 實驗動物로 하여 通常使用하는 飼料에 0.06%의 食鹽을 混合投與한 것을 對照群으로 하고, 2%의 食鹽을 混合投與한 것을 低鹽分投與群으로, 그리고 8%의 食鹽을 混合한 것을 高鹽分投與群으로 하여 腎動脈에 나타나는 形態學的인 變化를 觀察한 結果 對照群에 있어서 主病變은 細動脈, 小動脈 그리고 中動脈의 內膜의 肥厚가 輕微 또 輕度로 나타나는 데 이것은 大體로 實驗施行 16週 以後에 나타났다. 이들 變化는 動物의 老化現象의 一環으로 생각되며 그 程度가 輕한것으로보아 生物體에 異常을 招來할 程度는 아닌 것으로 思料된다(第1表參照).

低鹽分投與群에서 나타나는 病變의 程度가 輕微하거나 또는 輕度인 것은 對照群과 비슷하나, 나타나는 期間이 짧아졌다. 即 實驗施行 第12週次부터 輕微하나마 動脈의 內膜의 肥厚를 惹起시켰고 이 病變은 實驗終了인 20週次에는 輕度로 나타냈다. 그러나 이들 病變도 그 程度가 輕한 것으로 보아 生體에 큰 異常을 招來할 程度는 아닌 것 같다(第2表參照).

高鹽分投與群에 있어서 動脈內膜의 肥厚性變化는 다른 群보다 훨씬 빨리 나타났고 그 程度도 甚하였다. 即 實驗施行 第6週次부터 輕微한 內膜肥厚가 나타나서, 그리 終了時에는 中等度 또는 高度의 內膜肥厚가 나타났다. 그리고 內막의 肥厚以外에도 中膜의 肥厚나 動物內膜 또는 中膜에 輕하나마 退行性病變인 硝子樣變性들이 觀察되었다(第3表參照).

Jaffe 등이 白鼠를 實驗動物로 하여 0.38%의 食鹽을 混合投與한 低鹽分群과 8.0%의 食鹽을 混合投與한 高鹽分投與群에서 나타난 腎動脈의 病變을 觀察報告한 文獻에서 살펴보면 食鹽에 resistant한 strain에서는 實驗第10週까지 別 病變을 찾아볼 수 없었다. 그러나 食鹽에 sensitive한 strain은 實驗第5週項부터 輕微하나마 內膜의 肥厚가 일어나고 또 어떤 strain에서는 大端히 甚한 病變이 觀察되었다고 報告하고 있다. Jaffe 등의 實驗과 著者들의 實驗結果를 比較해 보면 著者들이 使用한 實驗動物의 strain이 殊히 다르기 때문에 直接比較하기에는 若干의 差異는 있다 하더라도 적어도 高鹽分投與群의 白鼠의 動脈의 內膜에 招來되는 肥厚性變化는 實驗第5~6週次부터 輕微하나마 始作하고 있다는 것을 알 수 있었다. 그리고 아주 sensitive한 實驗群에서는 實驗第5週次부터 大端히 甚한 內膜의 肥厚性變化를 觀察하였다고 하나 著者들의 實驗結果에서는 20週次에서 高度의 內膜肥厚性變化를 觀察할 수 있었다. 이러한 兩實驗結果를 綜合考察해 보면 實驗動物의 strain에 따라 그 程度의 差異는 있지만 高鹽分을 投與한 白鼠들중 sensitive한 strain은 적어도 實驗 5~6週次부터 腎動脈의 內膜에 肥厚性變化가 일어난다는 事實을 알 수 있다. 그러나 그 以後의 病變이 어떻게 進展하느냐?의 問題는 實驗動物의 strain, 實驗期間, 그리고 鹽分投與量 등의 諸條件如何에 따라 많은 差異가 생길 것이므로 一律의으로 말하기는 困難할 것 같다. 그리고 0.06%, 0.38%, 또 2%程度로 食鹽을 混合해서 投與한 白鼠에 있어서는 實驗第12~16週次부터 輕微한 內膜의 肥厚가 일어나지만 實驗終了인 20週까지는 輕한 程度로 있는 것으로 보아 生體에 異常을 招來할 程度의 病變은 惹起시키지 않는 것으로 보인다.

끝으로 이러한 實驗結果가 人體의 變化和 어떻게 關聯을 지을 수 있을 것인가?의 問題이다. 勿論 直接 이들 實驗結果를 人體의 그것과 같다는 結論은 내릴 수 없으나 적어도 長期間 間 飲食物을 常用하는 사람들에게는 적어도 腎動脈의 諸病變을 일으킬 수 있고 可能性이 아주 많다는 것만은 確實할 것 같다. 特別 遺傳的으로 食鹽에 sensitive한 사람이나 高血壓이 있는 사람에게는 더욱 그 可能性이 많을 것임은 常識의인 論理이다.

要 約

人間의 生活과 密接한 關係가 있고 또 高血壓과

도 不可分의 關係가 있고 鹽分이 腎動脈의 形態學的 變化에 미치는 影響을 研究觀察하기 爲하여 白鼠를 實驗動物로 하여 通常의 動物飼料에 0.06%의 食鹽을 混合投與한 對照群, 2.0%의 食鹽을 混合한 低鹽分投與群, 그리고 8.0%의 食鹽을 混合投與한 高鹽分群으로 나누어 飼育하면서 實驗始作 2週後부터 2週間隔으로 各群에서 3마리씩 屠殺하여 腎動脈에 惹起된 病變을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

對照群에 있어서는 實驗16週次부터 腎動脈의 內膜에 輕微한 肥厚性變化를 招來하였으나 實驗終了인 20週에도 그 程度는 輕하였다.

低鹽分投與群에서는 實驗12週項부터 輕微한 內膜의 肥厚性變化를 觀察할 수 있었으나 實驗終了인 20週에도 그 程度는 역시 輕하였다.

高鹽分投與群에서는 實驗 6週부터 輕微한 內膜의 肥厚를 招來하여 그 程度가 經時的으로 漸次 甚해져서 實驗終了時에는 內膜肥厚는 中等度乃至 高度로 觀察되었으며 中膜의 肥厚나 動脈의 內膜 또는 中膜의 變性도 그 程度는 輕하지만 觀察할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Oliver W.J., Cohen E.L., and Neel J.V.: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "No-Salt" culture. *Circulation*, 52:146, 1967.
2. Prior A.M., Evans J.G. Harvey H.P.B., Davidson F., and Lindsey M.: Sodium intake and blood pressure in two polynesian populations. *New. Eng. J. Med.*, 279:515, 1968.
3. Tobian L.: The relationship of salt-dependent genetic hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2739, 1979.
4. Jaffe D., Sutherland L.E., Barker D.M., and Dahl L.K.: Effects of chronic excess salt ingestion. *Arch. Pathol.*, 90:1, 1970.
5. Freis E.D.: Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation*, 53:589, 1976.
6. Dahl L.K., Heine M., and Tassinari L.: Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hyperten-

- ntion. *J. Exp.*, 115 : 1173, 1962.
7. Dahl L.K., Knudsen K.D., Heine M.A., and Letil G.L.: Effect of chronic excess salt ingestion: Modification of experimental hypertension in the rat by variation in the diet *Circulation Res.*, 22 : 11, 1968.
 8. Dahl L.K., and Love R.A.: Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 94 : 525, 1954.
 9. Meneely G.R., Tucker R.G., Darby W.J. and Auerbach S.H.: Chronic sodium chloride toxicity in the albino rat. II. Occurrence of hypertension and of a syndrome of edema and renal failure. *J. Exp. Med.*, 85 : 187, 1947.
 10. Sasaki N.: The relationship of salt intake to hypertension in the Japanese. *Geriatrics*, 19 : 735, 1965.
 11. Hirano T.: Histochemical and ultrastructural studies of the adrenal cortex in spontaneously hypertensive rat with high salt solution. *Acta. Pathol. Jap.*, 26(5) : 1976.
 12. Anderson M.S.: Electron microscopy of the glomerulus and renal tubules in experimental hypertension. *Am. J. Pathol.*, 43 : 257, 1963.
 13. Fischer G.M., and Llauro J.G.: Connective tissue composition of canine arteries. *Arch. Pathol.*, 84 : 95, 1967.
 14. Limas C., Westrum B., Iwai J. and Limas C.J.: Aortic morphology in salt-dependent genetic hypertension. *Am. J. Pathol.*, 107 : 378, 1982.
 15. Limas C., Westrum B., and Limas C.J.: The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Pathol.*, 98 : 357, 1980.
 16. Tobian., Olson R., and Chesley G.: Water content of arteriolar wall in renovascular hypertension. *Am. J. Pathol.*, 216 : 22, 1969.
 17. Tobian L., and Binion J.: Artery wall electrolytes in renal and DCA hypertension. *J. Clin. Invest.*, 33 : 1047, 1954.
 18. Ben-Ishay Z., Spiro D., and Wiener J.: The cellular pathology of experimental hypertension. *Am. J. Pathol.*, 49 : 773, 1967.
 19. Ashworth C.T., and Grollman A.: Electron microscopy in experimental hypertension. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 68 : 148, 1959.
 20. Still W.J.S.: The early effect of hypertension on the aortic intima of the rat. *Am. J. Pathol.*, 51 : 721, 1967.
 21. Spiro D., Lattes R.G., and Wiener J.: The cellular pathology of experimental hypertension. I. Hyperplastic arteriolar sclerosis. *Am. J. Pathol.*, 47 : 19, 1965.
 22. Wiener J., Spiro D., and Lattes R.G.: The cellular pathology of experimental hypertension. II. Arteriolar hyalinosis and fibrinoid change. *Am. J. Pathol.*, 47 : 457, 1965.
 23. Geer J.C., Mc Gill H.C., Nishimori I., and Sketton F.R.: A developmental study of adrenal regeneration hypertension. *Lab. Invest.*, 10 : 51, 1961.
 24. Wolinsky H.: Response of the rat aortic media to hypertension. *Circulation Res.*, 26 : 507, 1970.
 25. McGee W.G., and Ashworth C.T.: Fine structure of chronic hypertensive arteriopathy in the human kidney. *Am. J. Pathol.*, 43 : 273, 1963.
 26. Esterly J.A., and Glagov S.: Altered permeability of the renal artery of the hypertensive rat: an electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* 43 : 619, 1963.
 27. Wiener J., Lattes R.G., Meltzer B.G. and Spiro D.: The cellular pathology of experimental hypertension. IV. Evidence for increased vascular permeability. *Am. J. Pathol.*, 54 : 187, 1969.
 28. Moore S.: Hypertension and nephrosclerosis: A reappraisal and a new theory of renal ischemia. *Am. Heart J.*, 74 : 730, 1967.
 29. Feigl E.O., Peterson L.H., and Jones A.W.: Mechanical and chemical properties of arteries in experimental hypertension. *J. Clin. Invest.*,

30. Jaffe, D., Sutherland, L.E., Barker, D. M., and Dahl, L.K.: Effects of chronic excess salt ingestion. Arch. Path., 90:1, 1970.

—Abstract—

Morphologic Study of Renal Arteries in Rats Fed High-salt Diet

Won Hee Choi and Tae Sook Lee

*Department of Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

To evaluate the morphologic changes of the renal arteries in the condition of high-salt diet, we scheduled the control group which fed routine animal diet added 0.06% of Sodium chloride, low-salt group which fed with 2.0% of sodium chloride, and high-Salt group which fed with 8.0% of sodium chloride. The experimental animals were sacrificed every two week until 20 weeks of final experimental week.

The results obtained were as follows;

1. Slight intimal thickening of the renal arteries is observed from 16th experimental week and continued the end of the experiment in the rats of control group.
2. In low-salt group slight intimal thickening of the renal arteries is observed from 12th experimental week and continued to the end of the experiment.
3. In high-salt group the intimal thickening began from 6th experimental week and its degree was hasten with week, and provoked moderate to high degree of lesion at the end of the experiment. Medial proliferation and degeneration of the intima and media, though their quality is mild, also associated at the end of the experiment.

<崔元熙·李泰淑 논문사진 부도>

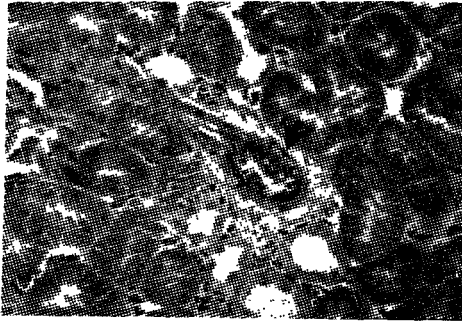


Fig. 1. Moderate intimal proliferation of small artery, high-salt group. Elastic stain, $\times 200$.

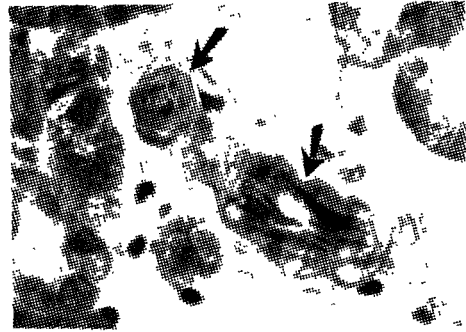


Fig. 2. Moderate intimal proliferation of small artery and marked intimal proliferation of arteriole, high-salt group. Elastic stain, $\times 400$.

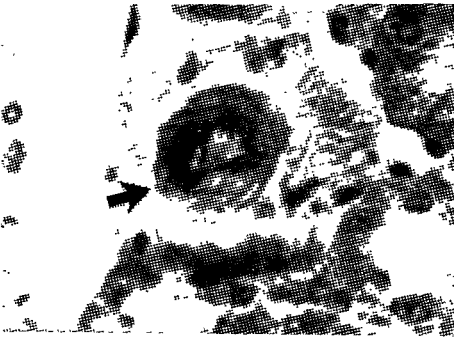


Fig. 3. Moderate intimal and medial proliferation with medial degeneration of arteriole, high-salt group. Elastic stain, $\times 600$.

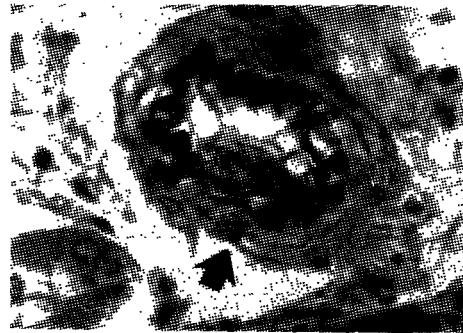


Fig. 4. Luminal occlusion by marked intimal proliferation of arteriole, high-salt group. Elastic stain, $\times 1,000$.