

혈관 노화

Arterial Aging

서울의대 · 최동주

4.1. 서론

최근 고혈압을 동반한 노인에서 혈관경직도와 반사파에 대하여 많이 알려지고 있으며, 그 중요성도 부각되고 있다. 과거에는 확장기혈압이 심혈관계 합병증을 가져오는 주범으로 이해됐으나, 최근 역학적 연구에서 최고 수축기혈압이 50세 이상 환자에서는 심혈관계 위험도의 더 좋은 척도가 되는 것으로 알려지고 있다. 특히 수축기혈압과 확장기혈압의 차이로 표시되는 맥압은 심혈관계 질환의 독립적 위험인자로 작용할 수 있다. 따라서 혈관강직도와 반사파 및 맥압을 결정하는 요소들을 이해하여 심혈관계 위험도의 요인을 이해하고, 노인 고혈압 환자의 올바른 치료 방침에 대해 연구해야 한다.

동맥은 사람의 혈관에서 심장으로부터 분출해 나오는 혈액을 받아 말초 모세혈관들이 일정한 흐름을 유지하도록 만들어진 시스템이다. 이런 역할은 심장에서부터 동맥으로 분출되는 혈액 압력에 대한 조율 작용으로 이루어지는데, 대동맥의 혈압 변동을 최소화하고 혈압의 파동을 큰 동맥에만 국한시키는 것이다. 그러나 연령이 증가함에 따라 일 년에 3,000만 번 이상 반복되는 파동은 중심 동맥의 elastic lamella에 균열을 가져와 손상되게 하여, 혈관벽을 경직시키고 확장시켜 혈압의 반사파가 심장으로 일찍 되돌아오게 된다. 그 결과로 수축기혈압이 상승하고, 이완기혈압은 떨어지며 혈압의 파동은 뇌 혹은 신장과 같은 표적장기까지 전달하게 된다. 이런 현상의 임상적인 결과는 좌심실 이완기능 장애, 심부전, 치매 및 신부전 등으로 나타난다. 대동맥의 경직도(stiffness) 증가가 연령 증가에 의한 심혈과 합병증의 근본적인 원인이지만 아직 이에 대한 치료법은 없다. 다만 말초저항에는 큰 변화를 가져올 수 없으나 전도동맥벽의 평활근 세포를 이완시켜, 반사파의 크기를 어느 정도 줄일 수는 있다. 이러한 이완 작용은 운동 혹은 고혈압이나 심부전 치료제로 쓰이고 있는 혈관확장제 사용으로 효과를 기대할 수 있다.

4.2. 정상 동맥의 기능

동맥의 분지들은 2가지 기능을 갖는다. 첫째는 좌심실로부터 표적장기의 모세

혈관으로 혈액을 운반하는 것이고, 두번째는 모세혈관에서 혈류를 고정된 흐름으로 바꾸어 심장에 의해 생성된 맥압 파동을 완충하는 역할이다. 첫 번째 기능은 “도관(conduit)”이고 두 번째는 “쿠션(cushion)”이라 할 수 있다.

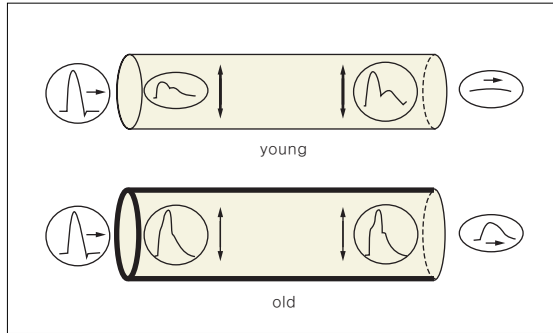


그림 1. 연령에 따른 압력분포 동맥 모델.

파장의 반사(reflection)는 저-저항 소동맥이 끝나고 고-저항 소동맥이 시작되는 곳에서 시작된다. 심장에서부터 분출될 때의 파장은 단일파로 시작되나 실제 혈압파(pressure wave)는 반사파와 합해진 두 개의 파장으로 이루어진다. 반사파가 심장에서부터 진행하는 맥파와 만나 두 파를 형성하는 곳은 상향 대동맥으로, 대동맥관이 닫히며 형성되는 “incisura”와 거의 일치한다. 이처럼 대동맥관의 닫힘과 반사파의 시작이 일치하는 것은, 주로 심근혈류가 이완기 혈압이 이완기에서 이루어지고 심장의 혈류를 원활하게 유지하기 위한 합목적적이라고 할 수 있다. 이는 심장과 동맥 가지들이 적절한 효율성을 유지하도록 서로를 “조정(tuned)”하고 있다(그림 1). 혈관-심장 상호의 적정성 유지를 위한 요소로서 근위부 대동맥의 팽창성, 반사파가 일어나는 말초 지점의 분산도, 심장의 위치 및 심박수와 신장의 역상관 관계 등이 포함된다. 연령이 증가함에 따라 대동맥은 경직되며 맥파 속도(PWV)는 빨라지고, 반사파는 빠르게 되돌아와서 심장과 혈관 사이의 조화는 점차 무너지게 된다. 이런 혈관의 노화는 30세 이후부터 시작된다.

4.3. 노화가 동맥의 조직에 미치는 영향

이제껏 노화에 관한 연구들은 혈관 중막보다는 내막에 미치는 영향에 주안점을 두어왔다. Intima-media thickness (IMT)에 관한 연구 결과 나이가 들수록 내막의 두께가 점차적으로 두꺼워지는 것을 밝혔으며, 부검연구에서도 혈관 비

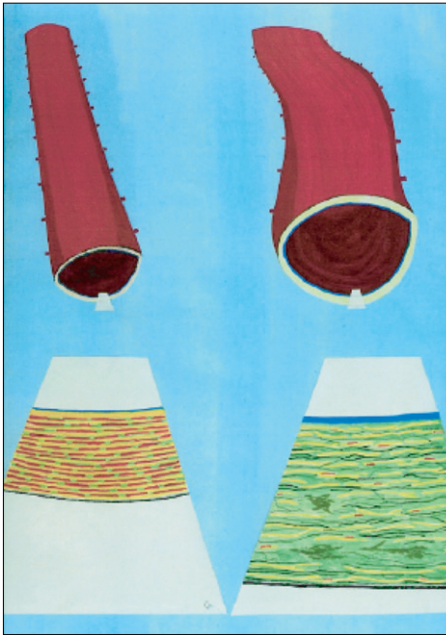


그림 2. 젊은이와 노인의 대동맥.

후는 주로 내막에서 일어나는데, 그 기전은 내막의 비후가 주가 됨이 밝혀졌다. 중막은 노화가 진행하더라도 두꺼워지지는 않지만 elastin lamellae는 얇아지고 콜라겐 등 탄성도가 떨어지는 물질의 침착이 증가된다 (그림 2).

동맥은 노화에 따라 2가지 중요한 형태적 변화를 보이는데, 내경이 넓어지고 벽은 경직된다. 그런 변화는 주로 대동맥과 대동맥의 근위부에서 나오는 분지에서 발생하고 말초의 작은 혈관에서는 흔하지 않다. 유년기에는 심장의 각 수축기마다 근위부 동맥과 대동맥은 약 10% 정도 확장되나 소동맥은 단지

2~3% 정도만 확장된다. 이런 인장도의 차이가 노화과정에서 물질의 피로와 손상에 기본을 둔 근위부와 원위부의 차이를 설명할 수 있다. 피로와 부서짐의 기본원리를 생체의 불활성 물질인 elastin에 적용할 수 있다. 노화에 따라 대동맥에서 elastic lamellae의 균열 현상을 관찰할 수 있으며, 이는 확장과 경직 때문이다. 말초 동맥을 3% 신장시키는 경우 부서짐은 그 수가 3×10^9 cycles이 될 때까지 발생하지 않는다. 이런 물리-기계적 원칙에 의해 경직과 확장은 물론 조직학적 변화에 따른 중심동맥과 말초동맥의 차이점을 설명할 수 있다.

4.4. 노화가 동맥 기능에 미치는 영향

노화는 근위부 동맥의 내경확장의 동맥 분지의 도관으로서의 기능에는 영향을 미치지 않으나, 쿠션 기능에 현저하고 지속적인 저하를 가져와 심장 기능 및 뇌와 신장의 미세 혈류에 치명적 손상을 입힐 수 있다. 노화에 따라 항진된 동맥 경직

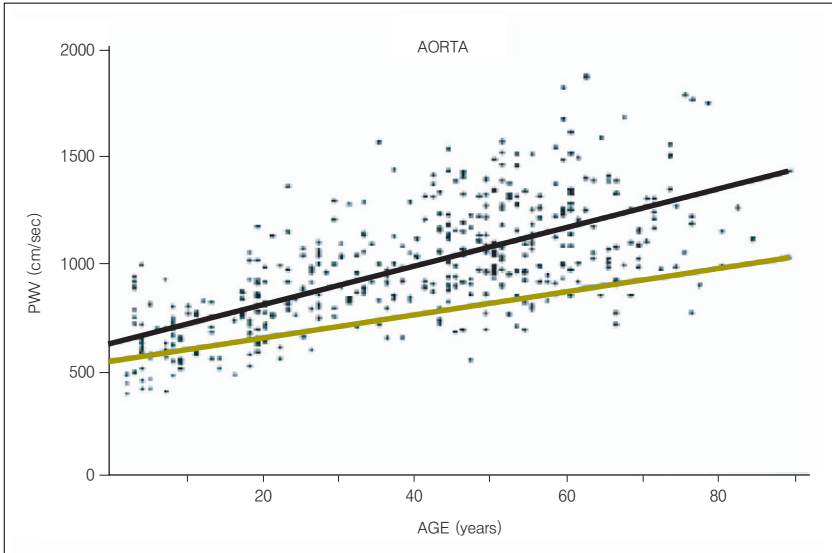


그림 3. 연령에 따른 PWV 변화.

도는 맥파 속도(PWV)에서 명백한 변화를 가져온다(그림 3). 대동맥 맥파속도는 대퇴동맥과 경동맥을 비교하여 맥파가 그 사이를 이동하는 시간과 거리를 이용하면 비침습적으로 평가할 수 있는데, 20세에는 5m/s이고 80세에는 12m/s로서 60년 동안 2.4배 증가한다. 이는 비슷한 값으로 상행대동맥과 하행대동맥의 임피던스와 비슷한 수치를 갖는다. 상행대동맥 임피던스는 20~80세 사이에 4배 정도 증가한다. 이는 임피던스 자체의 증가와 함께 반사파가 합쳐진 결과이며, 이는 연령 증가에 따른 맥압의 증가와도 연관된다(그림 4).

과거에는 상완동맥에서 측정된 혈압

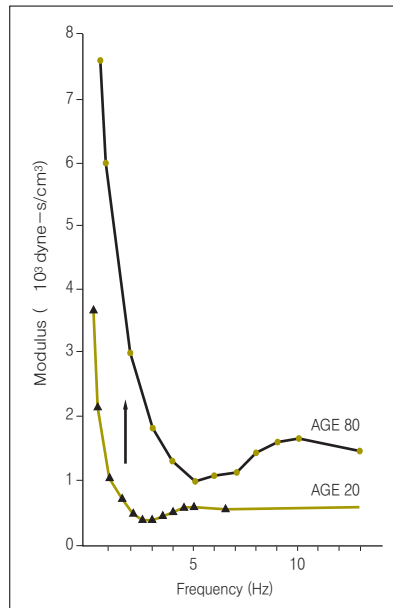


그림 4. 임피던스의 변화.

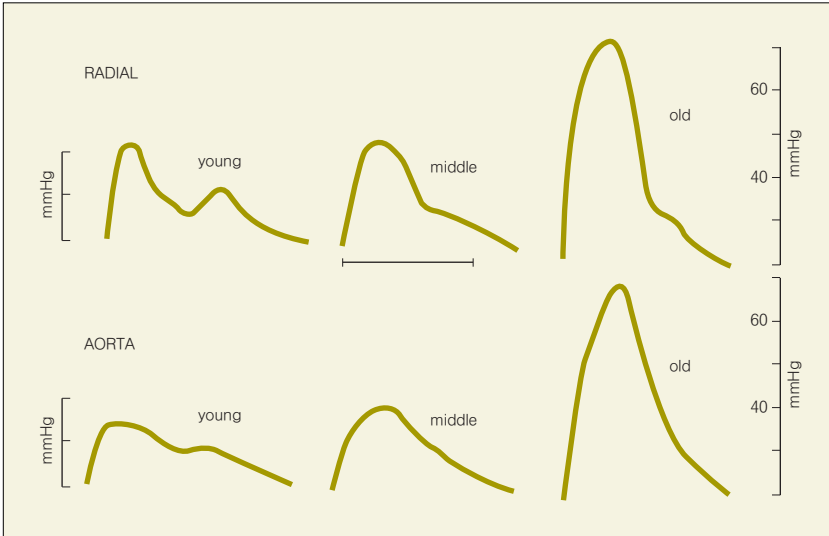


그림 5. 상완동맥과 대동맥에서의 혈압.

으로 평가했기 때문에 노화가 동맥 기능에 미치는 영향을 저평가해 왔다. 상완동맥에서 수축기 혈압은 연령이 증가함에 따라 약 120mmHg에서 145mmHg로 20세에서 80세 사이에 약 20% 증가한다.

이완기 혈압은 80mmHg에서 75mmHg로 떨어져서 맥압(pulse pressure)은 약 35~60mmHg(약 70%) 증가한다. 반면 대동맥에서 맥압의 변화는 22mmHg에서 65mmHg로 약 200% 증가한다. 과거나 현재 혈압을 평가하는 데 수은주 혈압계 등 상완동맥에서의 측정값에 의존하므로 실제 노화에 따른 중심 동맥에서의 변화가 저평가되고 있음을 알고 중심동맥압에 대한 새로운 고려가 필요하다(그림 5).

4.5. 노화가 심장에 미치는 영향

노화에 따른 대동맥 경직(aortic stiffening)과 빠르게 되돌아오는 반사파는 수축기 동안 압력을 증가시키고 이완기 동안 더욱 저하시킨다. 수축기 압력의 증가는 좌심실 부하를 증가시키고 증가된 좌심실 부하는 좌심실 비대를 초래하며

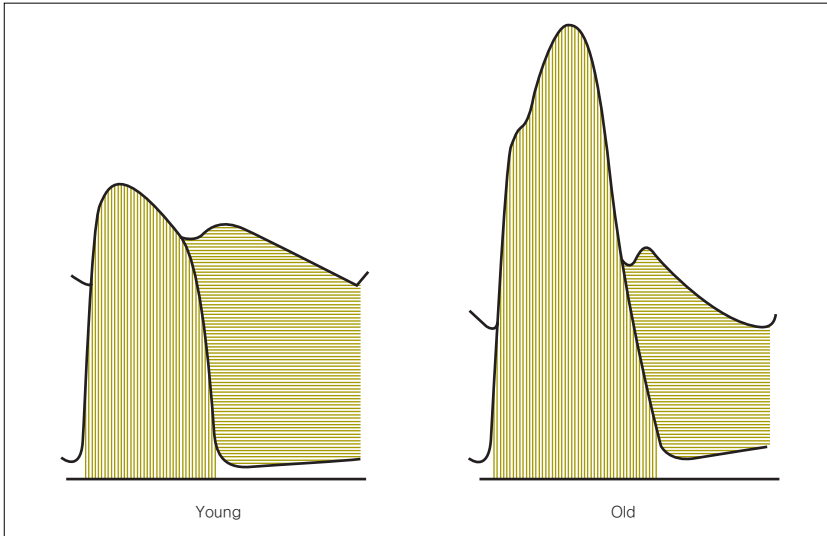


그림 6. 연령에 따른 좌심실과 대동맥 파형 변화.

좌심실 산소 요구량을 증가시킨다. 이 모든 것들이 좌심실 기능부전을 일으키는 원인들이다. 비대된 심장은 수축과 이완을 매우 천천히 하게 되고, 그 결과 주어진 심장 박동수에서도 수축기 기간은 연장되고 이완기 기간은 줄어든다. 수축기 기간이 연장되면 반사파는 수축기 후기 혈압을 더욱 상승시킨 결과 심근벽의 긴장감(벽부하)은 커지고 산소 요구량도 증가하게 된다(그림 6). 따라서 증가된 관동맥 혈류 요구량에 대해 적절한 공급이 이루어지지 못하는데 이는 이완기 동안 저하된 대동맥압과 짧고 느려진 이완기 때문이다. 이처럼 증가된 혈액의 요구량과 낮아진 관동맥 혈류량의 수용력은 허혈을 일으키기 쉬운 인자로 작용하고, 허혈 손상은 다시 좌심실 이완기와 수축기능을 저하시켜 악순환을 가져온다. 이는 좌심실 비후와 심근허혈의 상호관계뿐 아니라, 고령에서 흔히 볼 수 있는 이완기 심부전의 발생 기전을 설명한다.

4.6. 노화가 미세순환에 미치는 영향

미세순환(microcirculation)은 보통 미세동맥(직경 $<400\mu\text{m}$), 소동맥(arte-

rioles, 직경$100\mu\text{m}$ diameter), 그 이하의 모세혈관을 모두 일컫는다. 이런 혈관들은 흔히 혈류에 매우 저항이 크고 큰 동맥으로부터의 파동을 반사함으로써 미세순환 내에서는 정적인 혈류를 유지한다. 이런 파동형 혈류에서 정적인 혈류로의 이행은 거의 모든 장기와 조직에서 일어난다. 그러나 평상시 기본 혈압이 비교적 높게 유지되는 뇌와 신장에서는 파동형 혈류가 모세혈관까지 매우 깊게 확장된다. 폐순환에서도 저항은 정상적으로 매우 낮고 소동맥(arteriole) 길이는 매우 짧아 파동형 혈류가 모세혈관과 폐정맥에 까지도 미친다. 노인에서 뇌와 신장과 같은 주요 장기에서 미세 순환의 변화는 매우 두드러지며, 고혈압 또는 당뇨, 신장 기능 이상과 같은 동반 질환에 커다란 영향을 미친다.

탄성형(elastic)의 큰 동맥과는 대조적으로 노화에 의한 미세혈관의 조직학적 변화는 거의 없을 뿐 아니라, 노화에 의한 미세순환의 기능적 변화도 매우 적다. 좌심실에서 방출된 혈압의 파장은 노인의 경직된 동맥에서는 제대로 완충되지 못한다. 만약 순환에서 파동 에너지 방출이 대동맥의 경직에 의해 2배 이상으로 증가된다면 어느 곳에 어떤 해로운 효과를 미칠까? 첫 30년 동안 대동맥 벽은 박동에 의해 elastin fiber의 피로와 파열을 유도하고, 남은 50년 동안 미세순환에서 박동에 의해 발생하는 효과는 무엇일까? 가장 위험도를 많이 내포한 장기는 뇌와 신장일 것이다. 그 이유는 뇌와 신장의 미세순환에서 모세혈관까지 이르는 혈관이 가장 잘 확장되고, 박동을 가장 쉽게 전달하기 때문이다. 그러므로 노인에서 가장 심각한 병변은 뇌와 신장의 미세순환 이상에서 발생한다. 치료와 감시 측면에서 동맥 경직도, 조기 반사파, 그리고 대동맥 혈압 변동을 감소시키는 치료법은 중요 장기에 이르는 큰 동맥뿐 아니라 미세혈관을 개선시켜 노령 환자의 뇌와 신장을 혈압에 의한 손상으로부터 보호할 수 있다.

4.7. Monitoring of aging change

노화에 따른 변화를 확인하고 cuff systolic and pulse pressure에 의한 일상 측정법을 보충하는 다양한 방법들이 제기되어 왔다. 가장 간단한 방법은 손가락 photoplethysmograph인데, 이는 손가락 맥박마다 혈류량이 경동맥 혈압파장과 비슷하며 노화에 따른 이들의 변화를 증가율이나 함수치로 표현할 수 있다.

가장 복잡한 측정법은 위상 고정 초음파 추적를 이용한 대동맥 또는 경동맥의 직경측정이나, 여러 가지 방법에 의한 중심동맥압, 초음파를 이용한 대동맥 혈류량의 측정이다. 이런 중심값들의 측정에 의하면 노화에 의한 변화는 탄성계수 또는 대동맥 임피던스로 표현할 수 있는데, 이 방법들은 맥파적 현상 측정에 의존하며 직·간접적으로 동맥 탄성도를 측정한다. 유럽 등지에서 일반적으로 추천하고 권장하는 가장 보편화된 2가지 방법은 경-대퇴동맥 맥파 속도(carotid-femoral(C-F) PWV)와 맥파(pulse wave form) 분석이다.

4.7.1. C-F PWV

C-F PWV는 간단하고 빠르며 좋은 재현성을 가진 방법이다. 최근 연구 결과에 따르면 당뇨와 말기신부전과 같은 질환에서는 high C-F PWV를 보인다. 당뇨 환자에서 1.6M/s의 차이는 대략 15년의 greater functional arterial age와 동등하다고 해석할 수 있다. 대동맥경직도(aortic stiffness)를 측정하는 방법으로 C-F PWV는 고혈압, 말기신부전, 노인, 정상인에서 독립적 위험인자로서 심혈관 질환 발생과 깊은 연관이 있다.

4.7.2. 맥파형 분석(Pulse waveform analysis): 토너미터(tonometry)

약 100년 전 임상가들은 노화에 따라 요골동맥 맥파의 수축기 후반부 맥파가 연령증가에 따라 점진적으로 상승함을 기술하였다. 고감도 토너미터를 이용한 현대적 접근법은 비침습적으로 요골동맥과 경동맥의 파형을 기록하여 수학적 계산에 의해 대동맥의 중앙혈압으로 전위시켜 구성한 파형이다. 이는 전에 기록한 후반부 맥파가도 포함된다. 한 회사에서(SphygmoCor, AtCor Medical, West Ryde, Australia) 제작한 토너미터로 팔에서 측정한 맥파의 변형을 보정하여 요골동맥에서 측정한 맥파를 전환하여 대동맥 맥파를 훌륭히 재현하였는데, 미국 FDA에서는 심도자로 측정한 대동맥파와 동일함을 인정하였다.

연령이 증가함에 따라 요골동맥, 경동맥 및 대동맥에서의 맥파는 모양이 좁아지며 크기와 augmentation index (AIx)이 증가한다. AIx는 60세까지 나이가 드는 것에 따라 전 동맥에서 점진적으로 증가하다가 그 이후에 평평해진다(그림

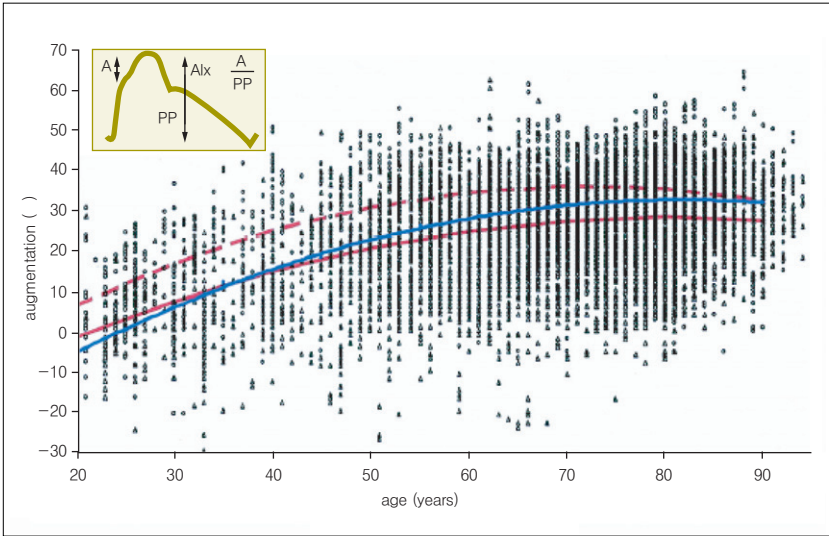


그림 7. 노화에 따른 대동맥의 맥파 증강(pressure wave augmentation)의 변화.

7). 어느 연령에서도 남자보다 여자에서 AIx가 높다. 건강한 사람에서는 60세까지 개개인의 AIx를 정상 결과와 비교하여 동맥의 연령을 추정할 수 있으며 심장박동수를 교정하면 보다 정확한 값을 얻을 수 있다. 경동맥에서 압력의 증가는 혈류의 증가와 밀접한 관계를 갖는다.

경동맥 AIx는 말기신부전과 관상동맥 질환 환자에서 심혈관 질환 발생과 독립적인 연관성이 있다. 60세 이상에서 평평해진 AIx와 45세 이상의 당뇨 환자에서의 AIx는 좌심실 구혈률에 영향을 미쳐 심근수축력을 저하시키고, 반면 C-F PWV는 점진적으로 증가하게 된다. 노인의 AIx는 그의 나이에 일관되나 젊은이의 AIx는 규칙적인 운동 습관과 일관된다. 노인과 젊은이의 수축기 최고 압력이 비슷하다고 하더라도 젊은이의 대동맥 수축기 압력은 노인보다 낮다(그림 8).

4.8. 예방과 치료

노화를 인체에 존재하는 무기질에 대한 기계적인 영향인 “wear and tear”에 초점을 두고 설명하기도 한다. 예방과 치료의 핵심은 동맥파의 압력을 최소화하

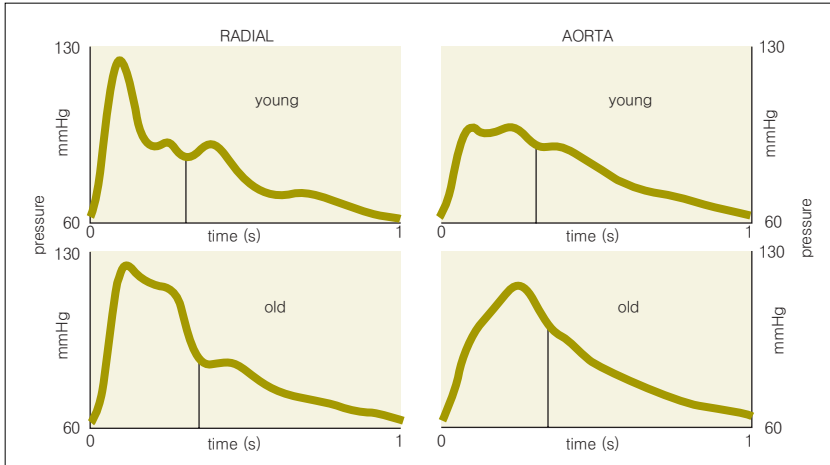


그림 8. 노화에 의한 상완동맥과 대동맥파 변화.

는 것이다. 동맥파가 elastin fiber의 피로와 파열이 대동맥 손상의 주요 원인이고, 또한 맥파에 의한 미세동맥의 손상이 작은 혈관에도 영향을 미치기 때문이다. 심장은 박동하고 동맥은 고동치기 때문에 생물체에서 가능한 치료의 대상은 근위부의 탄성 동맥과 원위부의 근육 동맥이다.

동맥벽에서 물리적 성상을 변화시키고 섬유질을 경직되게 만드는 structural matrix proteins, collagen 및 elastin과 단백질에 축적된 advanced glycation end products (AGE)에 주의를 기울여야 한다. 단백질 사이에 형성된 AGE cross-links를 파괴시키고 실험 동물에서 동맥 경직도 저하시키는 것으로 밝혀진 ALT711 과 같은 약물이 있다. 평활근섬유가 붕괴된 노인의 대동맥에서 elastin fibers의 총체적인 손상을 고려할 때, 이 곳에 효과를 발휘하는 약물을 발견하기는 쉽지 않다. 그러나 more peripheral human arteries 또는 younger animals의 central arteries에 일어난 손상에 이롭게 작용하는 약물이 있다. 이런 약물들은 인간의 노화 과정에서 좀 더 이른 시기에 작용할 것이다.

ACE 억제제가 신부전이 있는 환자에서 동맥 경직도의 진행을 늦추고 angiotensin receptor blockers (ARBs)가 Marfan syndrome 환자에서 대동맥 확장을 늦춘다는 증거가 있다. 투석을 하는 신부전 환자에서 ACE 억제제가 aortic PWV에서 점진적인 상승을 예방하며 이 약물에 반응하지 않는 환자에 비해서 더

적은 심혈관 사고가 일어난다는 보고가 있다. 항고혈압제 대규모 임상연구에 의하면 혈압저하에 대동맥 맥파(aortic PWV)는 피동적으로 감소하며 그 정도는 약물의 종류에 상관없이 비슷하다.

중심 탄성동맥과는 달리 동맥 혈관확장제와 운동에 의해 반사파는 현저히 저하되고, 그 결과 중심 동맥압의 증진과 강화된 혈류파를 저하시킨다는 강력한 증거가 있다. ACE 억제제와 칼슘길항제(CCBs) 및 베타차단제를 이용한 혈역학적 연구와 장기간의 임상연구 결과에서도 비슷한 결과가 알려졌다. HOPE, LIFE, ASCOT과 같은 대규모 임상연구 결과 ACE 억제제, ARBs, CCBs가 atenolol과 위약에 비해 반사파와 중심혈압을 저하시켜 심혈관 사건을 감소시킨다는 것이 밝혀졌으며, 이는 REASON과 CAFE 연구 결과에서도 나타난다. REASON과 CAFE 연구는 고연령의 고혈압 환자에서 ACE 억제제나 CCB가 반사파를 충분히 감소시켜고 중심동맥압을 감소시켜, 결국 심혈관계 사고와 좌심실 질량을 감소시킨다는 것을 밝혔다. 동일한 기전에 의해 ACE 억제제, ARB, CCB 치료가 미세혈관 손상에 의한 대뇌와 신장의 악화에 효과적임을 설명할 수 있다.

혈관 노화는 사춘기부터 점진적으로 발생하며 나이가 드는 것에 따라 가속하여 여러 가지 문제를 일으킨다. 그렇다면 어떤 시기에 약물 치료를 하는 것이 정당화될 수 있을까? 현재까지 우리는 치료를 시작하기 전 수은혈압계의 수축기 혈압 140mmHg에 의존하고 있으며, 당뇨와 신부전을 동반한 환자에서는 130mmHg에서도 치료를 시작할 것을 제안하고 있다. 하지만 중심 수축기압(central systolic pressure)을 기준으로 하거나 말초혈압 120~125mmHg를 치료기준으로 고려하는 것이 더 이상적일 수 있다. 추후 연구는 이것들을 결정하는 데 중점을 두어야 할 것이며, 동시에 오랜 기간의 권고사항인 규칙적인 운동, 칼로리 제한, 커피, 염분 경계, 금연 등 생활 습관 개선에 노력해야 한다.

참고문헌

1. O' Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12:329-41.
2. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
3. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease

- enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346–54.
4. Gariépy J, Salomon J, Denarie N, et al. Sex and topographic differences in associations between large–artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:584–90.
 5. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991;139:1119–29.
 6. Safar ME. Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Hypertension* 2004;44:121–2.
 7. Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, et al. Prognostic significance of small–artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–5.
 8. O’Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1–13.