

# 고혈압에서의 혈관 변화

## Vascular Remodeling in Hypertension

연세의대 • 박성하

혈압은 심박출량과 말초혈관 저항에 의해 결정되므로, 말초혈관 저항이 증가 되는 것은 고혈압 발병에 중요한 원인이 된다. 일반적으로 말초혈관 저항은 직경  $350\mu\text{m}$  이하의 세동맥에 의해서 결정되므로 작은 혈관(small vessel)의 재형성(remodeling)이 고혈압의 발병에 중요한 기전이 되며, 이완기 혈압 및 평균 혈압(mean blood pressure)을 결정하는 주요 인자가 되는 것이다. 반면에 대동맥 경직도(aortic stiffness)의 증가에 따르는 큰 동맥의(large artery) 재형성(remodeling)은 노인성 수축기 고혈압 발병에 연관되어 있다.

## 16.1. 고혈압에 의한 혈관의 변화

### 16.1.1. 작은 혈관의 재형성(Small vessel remodeling)

직경이  $100\sim 350\mu\text{m}$ 인 작은 동맥 및 세동맥의 재형성으로 인한 말초혈관의 저항은 고혈압 병태생리 기전의 대표적인 특징이다. Poiseuille's law에 의하면 저항(resistance)은 혈관 반지름의 네제곱에 반비례하기 때문에 혈관의 내경이 조금만 변하더라도 말초혈관 저항은 크게 변하게 된다. 이것은 초기에 혈압을 상승시키는 안지오텐신 II, 카테콜라민과 같은 신경호르몬의 활성화에 대한 혈관의 보상반응이라고 생각할 수 있다. 즉, 고혈압 발생 초기 단계에서는 상승된 동맥의 압력이 말초 장기에 직접적으로 전달하는 것을 방지하고 혈관벽의 장력을 줄이기 위해 혈관 내경이 감소하고 중막과 내경의 비율(media/lumen ratio)이 증가하게 된다(그림 1). 이러한 반응은 궁극적으로 말초혈관 저항을 증가시키고

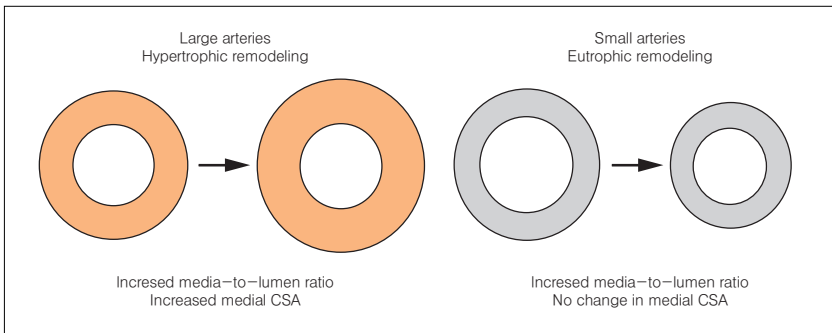


그림 1. 동맥의 구조 변화의 다른 형태들.

신장에서 pressure natriuresis curve가 resetting됨으로써 혈압을 더 증가시키는 결과를 초래하게 된다.

대부분의 경도 및 중등도 고혈압 환자에서의 혈관 재형성은 inward eutrophic vascular remodeling으로 이것은 중막의 단면적(medial CSA) 변화 없이 중막과 내경의 비율이 증가하는 것을 말한다. Inward eutrophic vascular remodeling은 renin angiotensin aldosterone system, catecholamine, endothelin-1의 활성화와 증가된 혈압에 의한 자극으로 산화 스트레스 증가, 다양한 사이토카인(TGF- $\beta$ , PDGF) 및 cell adhesion molecule의 분비가 활성화되고 이로 인해 콜라겐 합성, fibrillar protein 분비, 혈관 평활근(vascular smooth muscle cell)의 증식 및 이동(migration)이 촉진된다. 이에 작은 혈관들이 내경이 작아진 상태로 재형성된다. 또한 오래된 고혈압, 중증의 고혈압, 당뇨병, 그리고 원발성 알도스테론증이나 신동맥 협착처럼 renin angiotensin aldosterone system의 활성화가 과도한 경우에는 중막의 단면적 증가와 동반하는 혈관 평활근의 과도한 증식이 일어나서 비후성 재형성(hypertrophic remodeling)이 일어나게 된다.

### 16.1.2. 큰 동맥의 재형성(Large arterial remodeling)

심장에서 대동맥으로 혈액이 분출되면 원위부로 전달되는 압력파형을 만들게 된다. 이러한 진행파는 elastic artery에서 muscular artery로 전환되는 지점과 같이 혈관의 성상과 탄력성이 변하는 지점(impedance mismatching), 저항 혈관(resistance artery) 및 분기점(branching point) 등에서 반사되게 된다. 이러한 반사파는 다시 대동맥으로 돌아오고 진행파와 합쳐지게 된다. 이것을 맥압 증폭이라고 부른다(그림 2). 대동맥의 경직도(arterial stiffness)가 증가할 경우 pulse wave velocity는 증가하게 되는데 진행파의 속도가 증가하는 경우 파형의 반사가 빨라지게 되며 결국 수축기에 진행파와 반사파가 합쳐져 수축기 최고 압력이 증가하게 되는 반면 이완기 혈압은 낮아지게 된다(그림 2). 이로 인해 맥압이 증가하고 수축기 혈압만 증가하는 것이 아니라 결국 심장 및 주요 혈관들에 pulsatile arterial load가 증가하게 되고 이완기 관상동맥의 혈류가 감소하여 심혈관 질환의 발생률이 증가하게 된다.

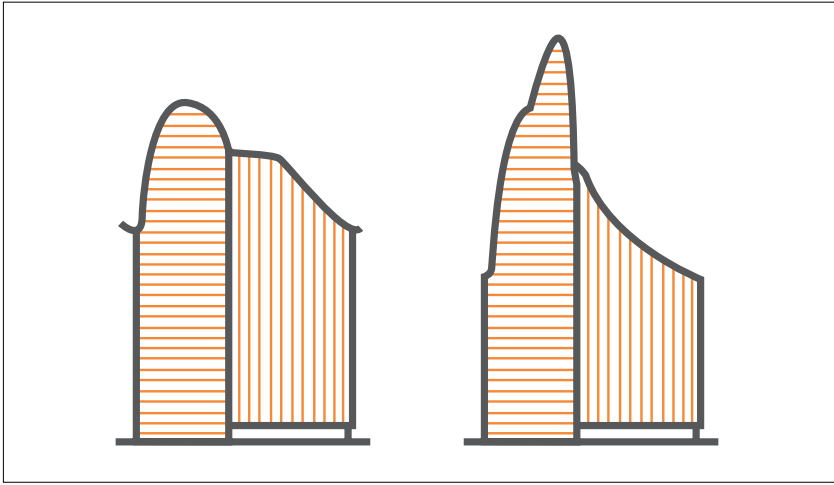


그림 2. 젊은 사람(왼쪽)과 노인(오른쪽)의 맥압 비교. 노인에서는 수축기 혈압이 증폭되고 이완기 혈압이 더 내려가게 된다.

동맥에 노화가 일어나면(arterial aging) 내막-중막이 두꺼워지고 중심 동맥 내경이 증가한다. 이때 생기는 구조적 및 세포적인 변화로는 내피세포 기능의 부전, 혈관 평활근의 증식, 콜라겐의 증가, 탄력소(elastin)의 감소가 있다(그림 3). 탄력소 분자의 분해(degradation)가 증가하는 것 또한 동맥 노화의 특징이며, 다양한 matrix metalloproteinase (MMP)와 serine proteinase가 활성화되면서 탄력소의 분해(degradation)가 촉진된다. MMP는 MMP를 억제하는 인자인 TIMP-2의 활성도가 감소할 경우 활성화되는데, MMP와 TIMP-2 활성 정도의 불균형이 세포의 물질의 재형성에 중요하며 동맥 경직도 증가에도 중요하게 작용한다. 탄력소의 분해 뿐만 아니라 MMP의 분해 능력으로, 상대적으로 꼬임이 덜하고 경직성이 큰 콜라겐이 생성된다. 그리고 MMP에 의한 기저막의 분해와 chemotactic agent의 분비가 촉진되어 혈관 내막으로 평활근세포의 이동과 분화가 증가된다. 이와 같이 MMP의 활성화는 동맥 경직도 증가와 밀접하게 관련되어 있으며 renin angiotensin aldosterone system, 산화 스트레스, 내피 기능 세포 부전, AGE에 의한 RAGE의 활성 증가와 염증성 싸이토카인과 세포 부착 분자의 활성도 증가 등이 MMP 활성 증가와 관계가 있음이 보고되고 있다.

혈관의 노화는 안지오텐신 II의 활성도 증가 및 이에 의한 NADPH oxidase

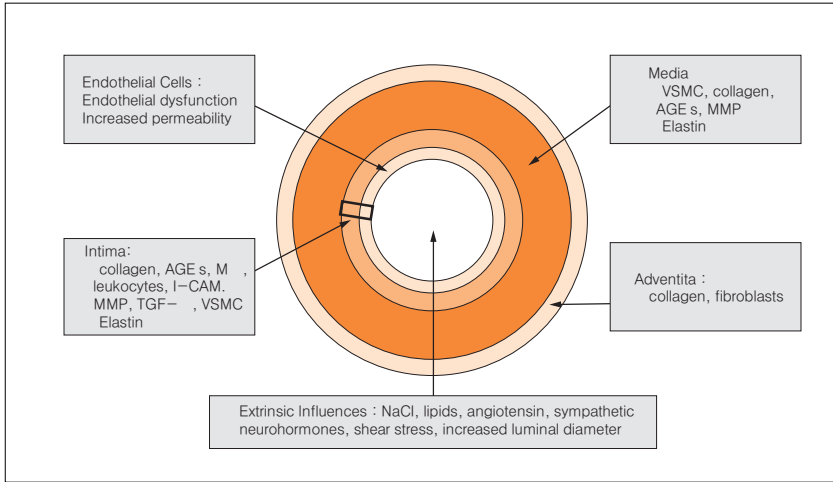


그림 3. 큰동맥 경직도(large arterial stiffness)를 증가시키는 인자들.

activity 증가, NO bioavailability 감소와 관계가 있다. 이것은 reactive oxygen species, transforming growth factors (TGF- $\beta$ ), MMPs 및 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-17 and interleukin-6와 같은 cytokines을 증가시키며 이로 인해 혈관염증 및 섬유화가 촉진되어 혈관의 경직도가 촉진되는 것으로 설명하고 있다. 노인의 대동맥에서는 angiotensin converting enzyme, angiotensin II, angiotensin receptor type 1 MMPs 및 MCP-1의 발현이 젊은 사람의 대동맥에서 보다 현저히 증가되는 것으로 보고하고 있는데, 이와 같이 혈관 조직 내에서 renin angiotensin aldosterone system은 혈관 염증 및 섬유화를 촉진시켜 동맥경직도를 증가시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 혈관 염증과 재형성에 중요하다고 알려져 있는 MCP-1/CCR2 경로의 활성화는 혈관 염증, 혈관 세포 부착 분자, MMP, 다른 사이토카인들의 활성도 증폭, 혈관의 평활근 세포의 이동을 더욱 촉진시키는 것으로 밝혀지고 있다. 전신의 염증도를 반영하는 C reactive protein은 혈관의 염증 및 내피세포 기능의 부전과 관계있다고 알려져 있는데 최근 연구에서 C reactive protein과 동맥의 경직도가 유의한 관계에 있다고 보고됐다(그림 3).

### 16.1.3. Microvascular rarefaction

고혈압 환자에서 특징적으로 관찰되는 소견은 미세혈관의 숫자가 정상 대조군들에 비해 현저히 감소한다는 것이다. 이러한 현상을 microvascular rarefaction이라고 한다. Microvascular rarefaction은 고혈압에서 혈관 저항이 증가하는 또다른 중요한 기전이 된다.

소함은 혈관 내경 및 구조를 막을 만큼 충분히 압력이 센 경우 과도한 혈관 수축에 의해서 발생할 수 있는데 이것을 functional rarefaction이라고 하며 더 나아가 실질적으로 세동맥과 모세혈관의 생성이 억제되어 생기는 anatomical rarefaction으로 구분할 수 있다. Microvascular rarefaction은 고혈압이 임상적으로 발현되기 이전에 선행되며, 고혈압의 가족력이 있는 경우 혈압이 정상인 경우라도 고혈압의 가족력이 없는 정상혈압의 대조군에 비해 microvascular rarefaction이 유의하게 심한 것으로 알려져 있다. 이렇게 고혈압 환자에서 microvascular rarefaction이 증가하는 이유는 신경호르몬 활성화에 따른 혈관 수축에 의한 functional rarefaction과 내피세포 및 혈관 평활근세포 고사가 촉진하여 혈관 형성이 억제되는 것으로 설명하고 있는데 최근 들어 endothelial progenitor cell (EPC) 기능의 저하로 설명하고 있다. 고혈압에서는 EPC의 숫자가 감소하고 기능이 저하한 것으로 보고하고 있는데 이러한 EPC 기능 저하가 미세혈관 형성을 희소시키는 데 작용할 것으로 생각되어 연구들이 진행 중이다.

## 16.2. 혈관 재형성(vascular remodeling)의 임상적 중요성

### 16.2.1. 소혈관 재형성의 임상적 중요성

소동맥 재형성(small arterial remodeling)은 고혈압의 발생에도 중요하지만 고혈압이 있을 때 가장 먼저 나타나는 표적장기 손상이기도 하다. 128명의 고혈압 또는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자들에서 gluteal 조직검사를 통해 피하소동맥의 중막과 내경의 비율(media/lumen ratio)을 분석한 후 평균적으로 5.4년 추적한 결과 피하소동맥의 중막/내경 비율이 0.11 이상으로 증가될 때 심혈관계 질환의 발생률이 유의하게 증가하는 것을 확인할 수 있었다(그림 4).

소동맥의 재형성이 고혈압의 발생과 예후에 유의한 영향을 미치는 것이 알려져

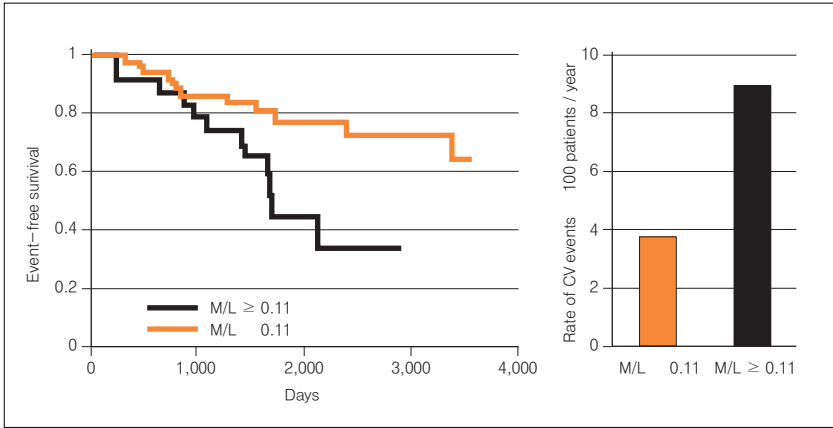


그림 4. 고혈압이나 당뇨병환자에서 소동맥의 중막/내경 비율 증가와 예후.

게 되면서 고혈압 치료를 통해 소동맥의 재형성을 바꿀 수 있는지 여부가 중요한 의문점이 될 수 있다. 결론을 말하자면 ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers와 calcium channel blockers가 소동맥의 재형성에 유의한 효과가 있다는 연구결과가 있다. Renin-angiotensin-aldosterone system의 활성화는 혈관 재형성에 악영향을 준다고 알려져 있으며 실제로 RAS system을 억제하는 ACE inhibitors 와 angiotensin receptor blockers를 투여한 환자군에서 소동맥의 중막/내경 비율이 유의하게 감소하는 것이 몇몇 연구결과에서 보고된 바 있다(그림 5).

HOPE study, EUROPA study 등을 통해 RAS system을 차단하는 혈압약들이 혈압강하 정도보다 더 큰 심혈관 보호 기능이 있는 것으로 알려지고 있는데 이러한 혈관의 재형성에 대한 유의한 효과가 중요하게 작용할 것으로 생각해 볼 수 있겠다. 칼슘은 kinase cascades를 활성화시켜 혈관내 평활근세포의 성장과 이동에 중요한 역할을 하는데 이론적으로 칼슘 길항제를 투여하면 세포내 칼슘을 감소시켜 혈관 재형성에 유의한 영향을 줄 것으로 생각해 볼 수 있으며, 실제로 고혈압 환자들에서 칼슘 길항제가 소동맥의 재형성에 유의한 효과가 있는 것으로 보고되었다(그림 5). 반면, 베타차단제나 이노제는 혈압강하 정도에 있어서는 calcium channel blocker, angiotensin receptor blocker 및 ACE inhibitor 와 비슷하지만 혈관 재형성에 대한 유의한 효과는 증명하지 못했다(그림 5).

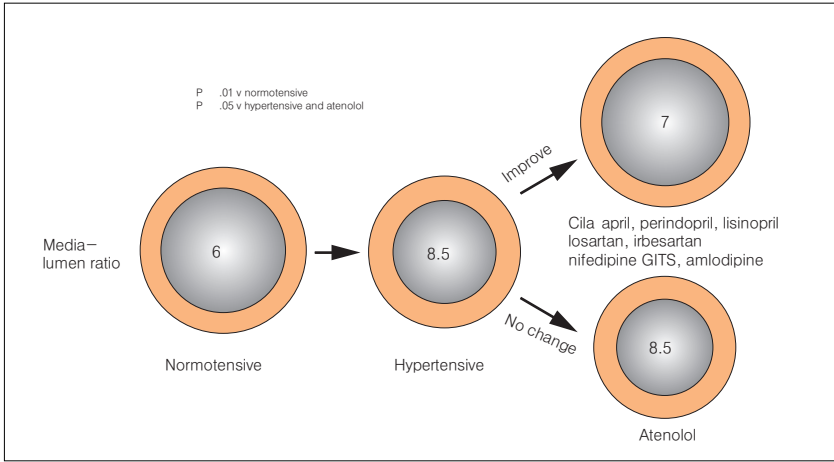


그림 5. 소혈관 재형성에 고혈압 약제들이 나타내는 다른 효과.

### 16.2.2. 고혈압에서 큰동맥의 임상적 의의

기존 연구에서 동맥 경직도(arterial stiffness)의 증가는 뇌졸중, 허혈성 심질환, 심부전 등의 위험인자이며, 심혈관계 사망률의 독립적인 위험인자로 알려져 있다. 동맥경직도의 증가는 심장의 박동을 통해 압력 부하를 증가시키고 심혈관계 사망률을 증가시키는 허혈성 변화와도 밀접한 연관이 있다. 동맥경직도 증가는 콜라겐 성분 증가, elastic fiber 분해 증가, 혈관 평활근의 증식 및 비대에 의한 동맥벽의 경화성 재형성과 관계가 있으며, 노화 과정과 매우 밀접한 연관성이 있다. 그러나 단순한 연령 증가 이외에도 고혈압, 염분섭취과다, 당뇨, 지질이상혈증, 신경호르몬계의 변화와 같은 외부인자가 이러한 혈관의 노화를 촉진시킨다. 예로, 같은 60세의 여자 환자라도 동반된 위험인자에 따라 동맥경직도가 크게 차이날 수 있다. 이와 같이 동맥경직도는 심혈관계 질환의 위험인자들의 상호작용에 의해 증폭될 수 있으며, 실제 연구결과 고혈압 환자들에서 측정된 pulse wave velocity는 10년 후의 심혈관 질환을 예측하는 위험 점수와 유의한 상관관계가 있음이 밝혀졌다(그림 6).

그렇다면 PWV가 어느 정도 이상일 때 심혈관 질환의 고위험군으로 분류해야 하는지가 의문이 될 수 있다. 1999년에 Guerin 등이 시행한 연구에서 혈액투석



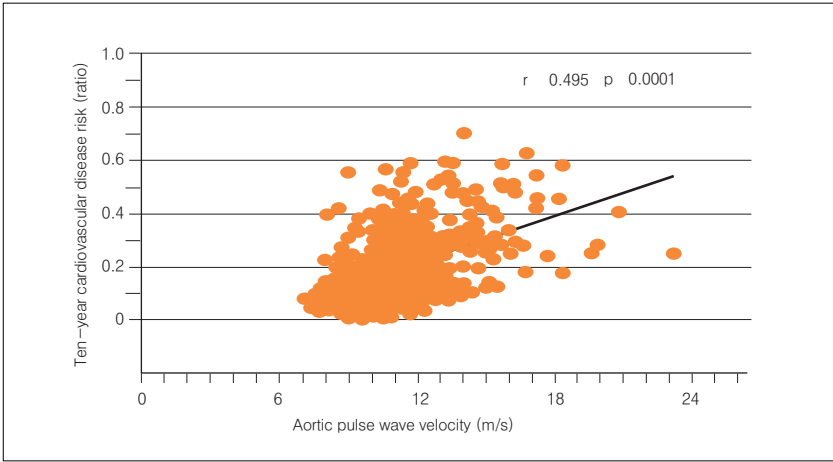


그림 6. 710명 고혈압 환자의 대동맥 PWV와 10년 심혈관계 질환 위험도 관계.

을 받고 있는 말기신부전 환자 241명을 대상으로 transcutaneous Doppler flow를 측정하여 foot to foot method로 carotid femoral pulse wave velocity를 측정한 후  $72 \pm 41$ 개월간 추적했을 경우, PWV  $>12.0$ m/sec일 경우, PWV  $<9.4$ m/sec과 비교시 상대 위험도가 5.4였으며, 1m/sec 증가할 때마다 위험도는 1.39씩 증가하였다

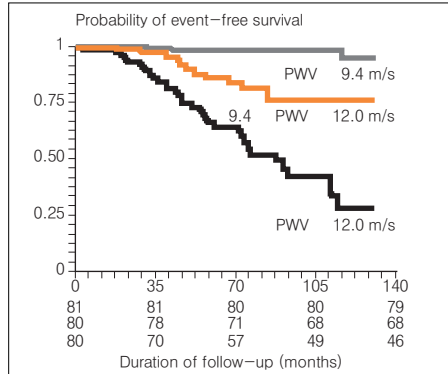


그림 7. 말기신부전환자에서 PWV 값에 따른 예후.

(95% CI, 1.19 to 1.62) (그림 7). 이 연구결과를 바탕으로 2007년 유럽 고혈압학회/심장학회(ESH/ESC)에서 제시한 고혈압 치료지침에서는 표적장기 손상의 지표로 carotid femoral PWV  $> 12.0$ m/sec를 제시하기도 하였다. 그렇지만 현재 사용되고 있는 PWV 측정기로는 sphygmacor, Compilor, Colins 등이 있는데 각 기계마다 참고수치가 다르고 측정치가 연령과 혈압의 영향을 많이 받으며 인종과 민족에 따라 다를 수 있기 때문에 cutoff value를 정하기 어려운 제한점이 있다. 반대로 pulse wave velocity의 감소는 좋은 예후와 관계가 있다. 동맥경

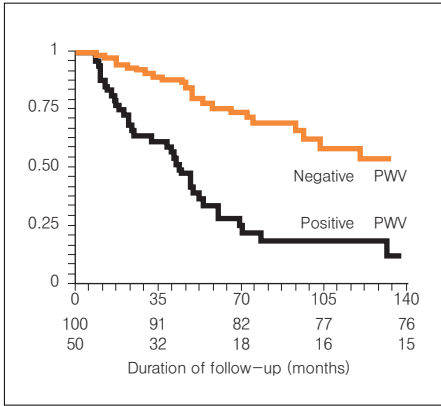


그림 8. 말기신부전 환자에서 PWV가 증가하는 경우 생존율이 낮다.

직도는 고혈압의 치료를 통해 낮출 수 있으며, 동맥경직도의 감소가 예후에 유익한 효과가 있는지를 증명하기 위해 155명의 환자를  $51 \pm 38$  개월 동안 추적관찰했을 때, PWV 감소가 없는 경우는 모든 사망률에 대해 2.59의 위험률(95% CI, 1.51-4.43)을 보였으며, 심혈관계에 대한 사망률에 대해서는 2.35의 위험률을 보였다(95% CI, 1.23-4.41) (그림 8).

### 16.2.3. 고혈압에서 microvascular rarefaction의 임상적 의의

현재 고혈압에서 microvascular rarefaction에 대한 예후의 의의가 있었던 연구는 없다. 그러나 혈압을 치료할 경우 고혈압 환자에서 모세혈관의 밀도(capillary density)가 향상된다는 연구 보고는 있는데 microvascular rarefaction을 향상시키는 것이 장기적으로 예후에 영향을 주는지는 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

### 참고문헌

- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-5.
- Sutton-Tyrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al: for the healthy ABC study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384-90.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanism, pathophysiology, and therapy of arterial

- stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932–43.
6. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–7.
  7. Wang M, Zhang J, Jiang LQ, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007;50:219–27.
  8. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118–22.
  9. Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2004;17:1192–200.
  10. Guerin A, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal disease. *Circulation* 2001;103:987–92.