

고혈압에서의 혈관보호 전략

Vascular Protection in Hypertension

서울의대 • 김철호

고혈압을 관리하는 목적 자체가 혈관을 보호하는 것이다. 고혈압에 혈관이 노출되면 혈관의 재형성, 내피세포의 기능 이상, 동맥경화가 발생한다. 이러한 과정은 전신의 동맥에서 발생하나 특히 신동맥에서 잘 발생된다. 본 원고에서는 이러한 과정을 살펴본 후에 약물의 치료에 의한 혈관의 보호 효과가 어느 정도인가를 살펴보기로 한다.

17.1. 혈관손상의 기전

17.1.1. 혈관의 재형성

고혈압 환자에서 혈관의 탄성은 감소된다. 이에 대한 이유는 혈관벽의 비후와 동맥경화 때문이라고 할 수 있다. 혈관의 압력에 대한 반응은 2가지로 급성인 가역적인 반응과 만성인 비가역적인 반응으로 구분된다. 급성 가역적인 반응은 혈관벽에 압력이 가해지면 작은 증가에서는 탄성섬유가 늘어남으로써 완충되고 많은 증가에서는 교원섬유가 늘어나 완충된다. 따라서 혈관의 탄성은 낮은 압력에서 크고 높은 압력이 되면 감소한다. 만성 비가역적인 반응은 장기적인 압력의 증가에 의해서 형태학적인 피로현상을 보이는 것으로 탄성섬유의 절단과 동맥의 확장, 혈관벽의 비후 등이 대표적이다. 이를 도식화하여 보면 그림 1과 같다.

이러한 혈관벽의 비후는 동맥의 탄성을 감소시켜 수축기압은 증가하고 확장기압은 감소하는 현상을 초래한다. 좌심실에 대한 부하가 증가하고 좌심실 비대를 초래하여 관동맥 관류압을 감소시킨다.

이러한 재형성이 발생하는 원인은 혈관의 내피세포 기능이 감소하고 증가된 벽장력이 전술한 신호전달체계를 통하여 혈관평활근세포의 분열을 촉진하고 섬유세포 중 교원세포의 생성을 증가시킴으로써 이루어진다. 그림 2와 같이 혈중

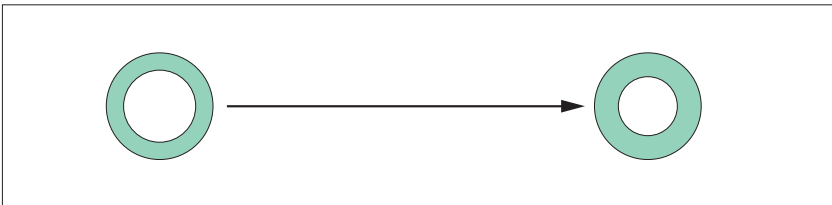


그림 1. 혈관의 벽이 두꺼워지고 혈관의 내강은 좁아진다. 이러한 과정을 재형성이라고 한다.

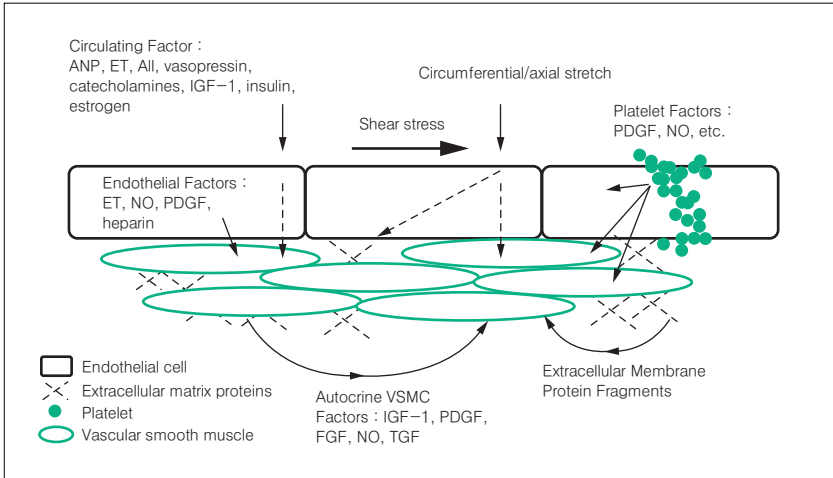


그림 2. 고혈압으로 혈관벽에 장력이 증가하면 내피세포의 방어인자가 감소하고 증식인자가 증가한다. 이에 의해 평활근 세포는 복잡한 신호전달체계를 통하여 비후 및 분열을 통해 혈관의 재형성이 진행된다.

에 증식을 증가시키는 물질의 자극이 심해지고 내피세포에서 평활근의 증식을 억제하는 물질의 분비가 감소하고 장력의 증가로 MAPK의 활성화되며 여러 가지 전사인자가 발현되면 혈관평활근세포 증식이 야기된다

17.2. 신경화증과 단백질

고혈압 환자에서 신경화증이 생기고 단백질뇨가 발생하는 명확한 인과 관계를 밝히기가 어려운 경우가 많다. 실제로 말기 신부전 환자의 약 1/4이 고혈압에 의한다고 알려져 있으나 확실치 않은 경우가 많다. 그러나 몇 가지 특징은 고혈압에 의한 신경화증의 특징으로 언급되고 있다. 즉, 미국에서는 흑인이고 가족력이 있고 고혈압이 20~25세 사이에 발생한 경우, 장기간 중증 고혈압이 있던 경우, 고혈압성 안저 변화가 있는 경우, 고혈압에 의한 좌심비대가 있는 경우, 다른 신질환이 없는 경우, 조직 검사상 사구체의 섬유화와 소동맥에 경화가 동반된 경우를 특징으로 언급하고 있다.

발생기전은 사구체에 가해지는 허혈 때문이라는 설명과 사구체내 고혈압 때문이라는 설이 있다. 허혈을 원인으로 주장하는 근거는 압력의 증가에 대한 방어기

전으로 사구체의 유입소동맥의 수축으로 사구체내의 압력을 정상화하려는 보상 작용이 발생하는데 이에 의해서 사구체의 허혈이 발생한다는 설이다. 실제로 이러한 설은 고혈압 자연발생 백서의 실험에서 잘 밝혀져 있다. 사구체내 고혈압에 의한다는 설명은 여러가지의 신 질환에서와 같이 유입소동맥과 유출소동맥이 확장될 때 유입소동맥의 확장이 심하면 사구체내 고혈압이 유발되고 혈관벽에 대한 장력의 증가로 세포의 분열이 증가하여 사구체경화증이 발생한다는 설명이다. 이외에 단백질섭취를 과다하게 하면 신 손상이 생긴다는 설과 콜레스테롤의 증가에 의한다는 설 등 여러 가지가 있다. 그러나 일부 환자에서만 신경화증이 발생하므로 이들에서는 어떤 유전적인 소인이 작용하여 발생을 촉진하는 것으로 생각된다.

17.3. 내피세포의 기능이상

혈관 내피세포는 단순한 혈관벽의 차단막이 아니고 중요한 역할을 하는 장기로 잘 알려져 있다. 즉, 정상적인 혈관 내피세포는 여러 가지 물질을 분비하여 혈관의 긴장도를 조절하며 평활근 세포의 분열을 억제하고 혈관내 세포들의 부착을 억제하는 작용을 한다. 동맥경화의 발생은 이러한 내피세포의 기능이 감소하여 시작될 것이라는 연구가 많이 있다. 즉, 손상된 내피세포는 혈관 확장 물질을 분비하는 능력이 감소하여 혈관의 수축을 유발하고 평활근세포의 분열이 촉진되며 내피세포에 세포 부착분자의 표현이 증가되고 혈관내 세포가 부착하여 혈관 내피 밑으로의 이동이 증가된다는 것이다. 내피세포가 분비하는 물질에는 여러 가지가 있다. 가장 대표적인 혈관 확장 물질로는 NO, CNP, prostacyclin, 아직 정체를 잘 알지 못하는 EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor) 등이 있고 혈관 수축 물질로는 유리산소라디칼, 엔도세린, thromboxane, 정체가 잘 알려지지 않은 EDCF (endothelium derived contracting factor)가 있다.

여러 가지 원인으로 인해 내피세포의 기능이 저하되어 동맥경화의 초기 병변으로 작용할 것이라는 증거가 많다. 동맥경화의 위험 인자가 있을 경우 내피세포의 기능이 저하된다는 것은 과거의 연구에서부터 많이 알려져 있다. 즉, 돼지에서 고콜레스테롤증을 유발하고 관동맥을 적출하여 내피세포 의존성 혈관 확장을

측정하면 세로토닌에 대한 이완 반응은 감소되어 있으나 브라디키닌에 대한 반응은 정상으로, 선택적으로 혈관 내피세포의 기능이 감소되어 있다는 것을 증명하였고 고혈압을 가진 백서에서도 혈관 내피세포의 기능이 저하되어 있다는 것이 보고되었다. 사람에서의 연구도 고혈압에서 내피세포의 기능이 감소되어 있다는 것을 보고한 연구가 많다. 다음 그림에서 보는 바와 같이 고혈압 환자에서 상완동맥 혈류를 측정하면서 동맥내로 내피세포 의존성 혈관 확장제인 아세틸콜린을 주입하면 정상인에서는 용량에 비례하여 혈류가 증가하는 것을 알 수 있다. 그러나 고혈압 환자에서는 이러한 증가는 없고 고용량에서는 오히려 혈류량이 감소되어 아세틸콜린의 NO분비 효과가 감소되어 있다는 것을 알 수 있다. 그러나 아세틸콜린과 다른 신호전달체계를 이용하는 브라디키닌은 정상인과 고혈압 환자 모두에서 용량 비례하여 혈류량을 증가시킨다는 것을 알 수 있다(그림 3). 이러한 차이는 아마도 분자생물학에서 언급한 G단백이 선택적으로 손상 되기 때문이 아닌가 생각하고 있다.

이와 같은 점으로 보아 고혈압이 있을 경우에는 압력의 증가가 혈관벽에 많은 장력을 제공하고 이에 의해서 신호전달체계에 손상을 일으켜 NO 분비력이 감소됨을 알 수 있다. 고혈압에서 유리산소 라디칼이 많아져서 생성된 NO를 빨리 제거하기 때문이라는 설명은 브라디키닌에 대한 반응이 정상이라는 점에서 신빙성이 없다. 최근의 연구에 의하면 손상된 내피세포의 NO synthase는 NO를 만들

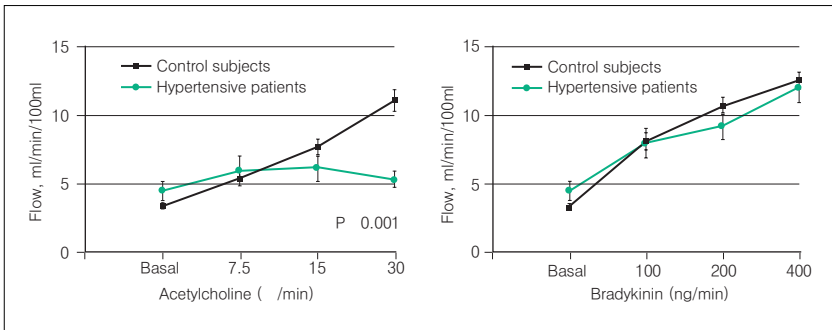


그림 3. 내피세포의존성 혈관확장에 의한 전박의 혈류량의 변화를 보여주고 있다. 오른쪽이 아세틸콜린에 대한 반응으로 대조군에 비하여 고혈압 환자에서 혈류의 증가가 감소되어 있는 것을 보여주고 있다. 왼쪽은 브라디키닌에 대한 반응으로 고혈압환자에서 정상적인 반응을 보여 주고 있다. 이러한 결과에 의해 고혈압에서는 G단백의 선택적인 장애가 있다는 것을 시사하고 있다.

표 1. 비타민 C의 혈관내피세포 기능에 대한 급성연구 결과

논문	연구방법	결과
Circulation 1996;93:1107-13	상완동맥, 도플러법, 관동맥 질환자, 경구 2.0g 비타민C 투여	FMD의 개선
Circulation 1996;94:6-9	상완동맥, VOP, 흡연자, 비타민C 동맥내 투여	내피세포 의존성 혈관 확장이 개선
J Clin Invest 1996;97:22-8	상완동맥, VOP, 2형 당뇨병, 비타민 C 동맥내 투여	내피세포 의존성 혈관 확장이 개선
Circulation 1997;96:1513-9	관동맥, CAG, 고혈압, 비타민 C 3.0g 정맥 투여	아세틸콜린에 대한 반응 개선
Circulation 1997;95:2617-22	상완동맥, VOP, 고콜레스테롤증, 비타민C 동맥내 투여	내피세포 의존성 혈관 확장이 개선
JACC 1998;31:552-7	상완동맥, VOP, 1형 당뇨병, 비타민 C 동맥내 투여	내피세포 의존성 혈관 확장이 개선

VOP: vein occlusion plethysmography, CAG: coronary angiography, FMD: flow mediated dilation

지 않고 superoxide를 만들어 내피세포의 기능 이상을 초래한다고 알려져 있다.

최근 발생한 내피세포의 기능 이상이 가역적인가를 연구한 논문이 많다. 특히 항산화제인 비타민 C를 이용해서 여러 가지의 위험인자 존재시 나타나는 효과를 연구한 논문이 표1에 표시되어 있으니 참조바란다.

또한 혈관내의 혈전을 억제하는 기능은 내피세포로부터 여러 가지 항응고물질이 분비되고 이의 작용에 의하여 혈관내의 혈소판이나 단핵구의 부착이 억제되는 것으로 알려져 있다. 그러나 여러가지 위험인자가 있는 경우에는 혈관 내피세포에 부착분자(adhesion molecule)가 표현되고 이에 의해서 혈관내의 단핵구, 혈소판의 부착이 가속되는 것으로 알려져 있다.

17.4. 동맥경화의 발생

고혈압과 동맥경화 사이의 관계는 잘 알려져 있다. 전술한 바와 같이 고혈압은 내피세포의 기능 이상을 초래하고 이를 통하여 동맥경화는 발생하고 진전될 것으로 생각하고 있다. 동맥경화의 발생기전은 그림 4에서 잘 보여주고 있다. 내피세포의 기능장애가 생기면 내피세포 표면에 부착분자가 표현되어 단핵구의 부착

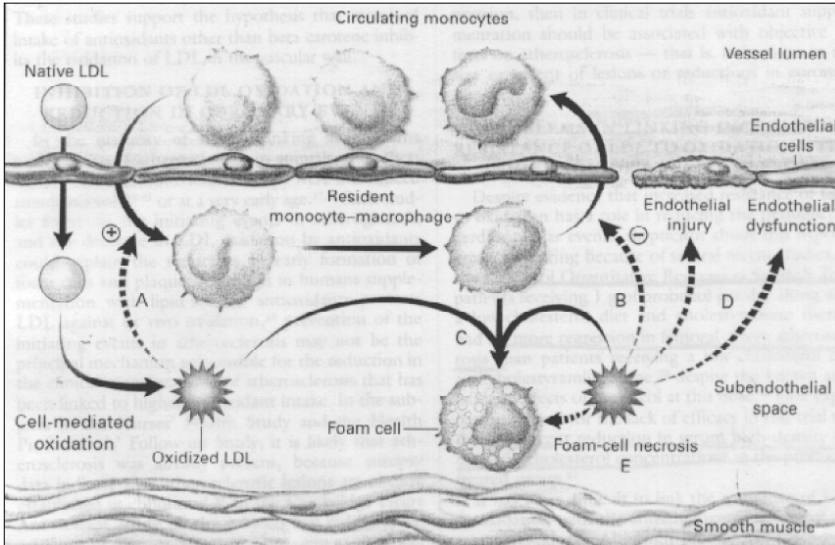


그림 4. 동맥경화의 발생기전을 도식화하여 보여주고 있다. 내피세포를 통하여 지단백이 내피세포의 밑으로 이동하여 산화되면서 내피 세포를 더욱 손상시켜 부착분자의 표현으로 단핵구가 이동된다. 이동된 단핵구는 탐식 세포로 변화되어 지방을 탐식하여 지방 streak가 형성된다. 이것이 더욱 커져서 죽종을 형성한다.

및 세포를 통한 이동이 발생된다. 단핵구가 내피세포 밑으로 이동하면 탐식세포로 변한다. 혈장에서 이동하여 내피세포 밑에 존재하는 지단백-콜레스테롤(혈중 농도가 높을수록 이동이 많다)은 산화되어 산화지단백으로 변성되고 이를 탐식세포가 탐식하면 foam cell로 변화한다. 이들이 내피세포 밑의 lipid core를 형성하고 여기에 더욱 많은 세포가 참여하여 죽상경화반을 형성하게 된다.

죽종의 진행 및 죽종의 파열에 의한 급성 혈전의 형성과 급성관동맥 부전 등에 대한 것은 고혈압과는 무관하므로 설명은 생략하기로 한다.

따라서 동맥경화의 초기단계에는 내피세포의 기능 이상과 산화물질의 존재가 매우 중요한 역할을 한다. 따라서 향후에는 내피세포의 기능을 향상시키는 물질의 개발과 이의 적용 및 항산화제의 역할에 대한 연구가 기대된다.

강압제가 도입된 이후 심혈관 질환이 크게 감소하였다. 특히 뇌졸중의 감소는 관동맥 질환의 감소보다 현저하며 노인에서는 심부전의 감소 효과도 매우 뚜렷하다. 미국에서 1960년대보다 1990년대에 심혈관 질환의 감소가 약 60% 정도 감소되었다는 점으로 보아 강압 작용이 심혈관 질환에 미친 영향은 매우 크다고

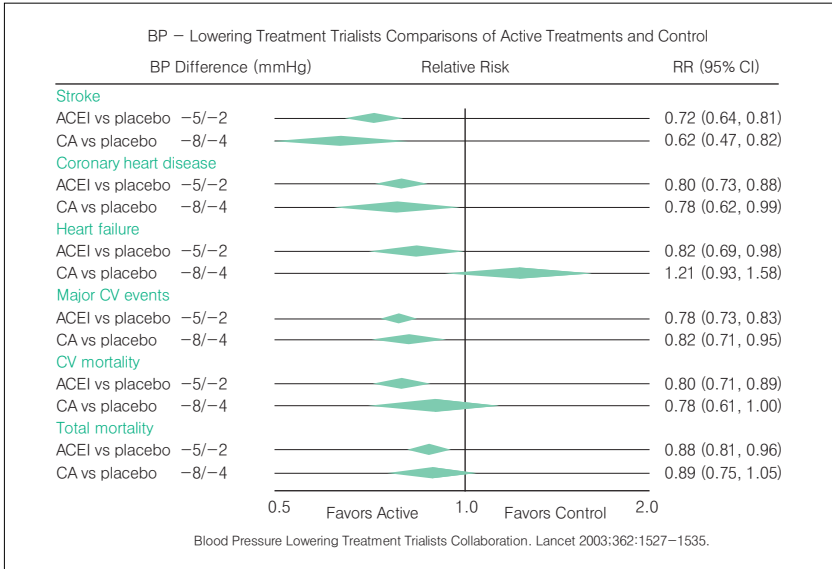


그림 5. BPLTT의 연구로 위약과 약제의 효과를 메타 분석한 것이다. 뇌졸중, 관동맥 질환, 심혈관 사망 등이 감소하는 것을 보여주고 있다.

하겠다. 본 원고에서 이러한 효과를 밝힌 개별적인 연구를 일일이 나열하는 것은 불가능하므로 메타분석을 통해서 살펴보도록 한다. 그림 5는 blood pressure lowering treatment trialist's (BPLTT) collaboration에서 발표한 결과로 강압제를 사용하면 위약을 사용한 군에 비하여 뇌졸중 관동맥 질환, 심혈관 사망이 감소된다는 것을 보여주고 있다.

이러한 감소 효과는 주로 강압 작용에 의한 것으로 실제로 강압 작용이 크면 클수록 뇌졸중과 관동맥 질환의 감소가 현저하며 감소 정도는 뇌졸중에서 더욱 크다는 것이 동일한 연구에서 밝혀졌다(그림 6). 따라서 고혈압에 의한 혈관 손상은 강압작용에 의해서 감소되며 이러한 것은 심혈관 질환의 감소로 나타난다고 할 수 있다.

그러나 현재 이러한 분야에 확실치 않은 점은 다음과 같은 3가지라고 할 수 있다. 첫째가 강압제에 의한 심혈관 보호 작용에서 어느 정도가 강압 효과에 의한 것이며, 어느 정도가 약제의 특정한 약리 작용에 의한 것인가 하는 것이다. 이를 beyond BP lowering effect라고 하며 RAS를 차단하는 약제에서 관찰하는 것

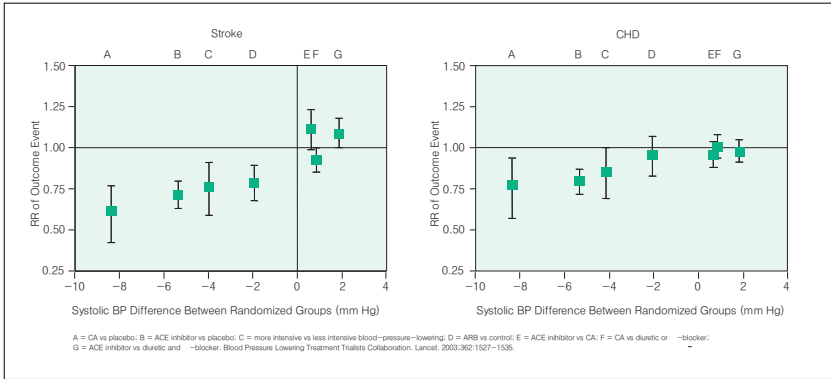


그림 6. 강압의 정도에 따라서 뇌졸중과 관동맥 질환이 감소된다는 것을 보여주고 있다. 특히 뇌졸중의 감소 정도가 현저히 높다는 것을 알 수 있다.

으로 생각된다. 둘째가 과거에 많이 사용되던 베타차단제는 다른 약제에 비해서 심혈관 보호 효과가 떨어지는가에 대한 것이다. 이는 ASCOT 연구의 아 연구인 CAFE 연구에서 같은 말초혈압을 보이더라도 베타차단제를 사용하는 경우에는 칼슘차단제를 사용하는 경우보다 높은 중심동맥압을 가지고 있으며 이로 인해 뇌졸중의 보호 효과가 다른 약제보다 낮다는 데에 근거하고 있다. 셋째가 강압 효과의 목표 혈압이 얼마인가에 대한 논란이다. 관동맥 질환을 가진 군에서 확장기 혈압을 85mmHg 이하로 감소시키면 심혈관 질환이 증가된다는 J곡선 가설이 있는가에 대한 것으로, CAMELOT 연구에 의하면 관동맥 질환이 있는 환자에서도 125/75mmHg까지는 심혈관 질환이 감소한다는 것이 보고되었으나 더 이상의 강압이 필요한가, 또한 이러한 혈압이 일상진료에서 성취될 수 있는 가 많은 논란과 문제점이 있다.

17.5. 결론

고혈압은 혈관벽에 손상을 주어 여러 가지 임상 질환을 발생시킨다. 본 원고에서는 높은 혈압이 혈관벽에 야기하는 손상의 기전과 고혈압을 치료함으로써 얻을 수 있는 이득과 논란에 관해서 기술하였다.

참고문헌

1. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998;32:156-61.
2. Mountokalakis TD. the renal consequences of arterial hypertension. *Kindeg Int* 1997;51:1639-53.
3. Freedman BI, Bowden DW, Rich SS, Appel RG. Genetic initiation of hypertensive and diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1988;11:251-7.
4. 김철호, 조주희, 김효수 등. 고혈압 환자에서의 혈관 내피세포 의존성 혈관 이완 반응. *대한순환기학회지* 1997;27:958-64.