□ 심포지움

소금과 고혈압은 상관이 있는가?

전남대학교 의과대학 생리학교실

이 종 은

Salt and Hypertension

Jongeun Lee, M.D.

Department of Physiology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

서 론

소금(NaCl)은 세포막전압조절에서부터 혈압의 조절에까지 신체기능 어디에나 관련되어 있다고 할 수 있다. 이와 같이 소금은 생리적으로 매우 중요한 기능을 하기 때문에 몇가지 서로 다른 조절기전들이 모두 힘을 합하여 체내 소금의 일정한 유지를 위해 상호작용하고 있다. 따라서 그 조절기전이 단일하지 않고 여유가 있으므로 하루하루 소금섭취가 크게 변화하더라도 체내 Na^+ balance는 그만큼 크게 변화하지 않는다.

고혈압 발생에 대한 소금(Na^+)의 중요성과 신장의 역할은 널리 알려져 있다. 혈장 renin치가 낮은 환자의 경우에 소금섭취를 줄이거나 또는 신장을 통한 Na^+ 배설을 증가시키면 혈압이 완화되는 것을 볼 수 있다. 그러나 소금섭취증가가 모든 고혈압 환자에서 혈압을 올리는 원인이 되는 듯하지 않고, 저염식도 모든 예에서 혈압을 내리는 것은 아니라 고혈압 환자의 30~40%에서, 정상인의 25~40%에서 혈압을 내림이 보고되어 있다(salt-sensitive). 그러기에 Na^+과 고혈압의 관계는 아직 전히 논란의 대상이며 그 정확한 병인역할은 해결되지 않은 과제이다.

1991년 세계보건기구와 국제 고혈압학회가 공포한 고혈압 예방지침은 salt-sensitivity가 개인에 따라 다를 뿐 아니라 다른 다양한 인자들이 Na^+의 혈압에 대한 효과를 변화시키거나 감추게 된다고 지적했을 뿐 명확한 결론을 제시하고 못하고 있다.

Na^+의 역할

현재까지 알려진 고혈압에 대한 Na^+의 역할을 관찰한 결과를 요약하면 다음과 같다. (1) 소금 섭취량과 고혈압 발생빈도간에 상관관계가 있다. 하루 Na^+ 섭취가 25 mEq를 넘지 않는 사람에서는 나이가 들더라도 혈압이 오르지 않으며 실제로 고혈압은 없다. 그러나 소금섭취가 높은 사람에서는 고혈압과 뇌졸증 발생빈도가 매우 높다. (2) 저염섭취와 Na^+ 이뇨제는 대부분의 고혈압 환자에서 혈압을 내리며, 소금섭취가 늘어나면 Na^+ 이뇨제의 효과가 약화된다. (3) Mineralocorticoid 투여에 의해 Na^+이 저류되면 혈압이 오르며 이때 Na^+ 섭취량을 제한하면 혈압오름을 막을 수 있다.

Na^+ 저류와 이에 따른 고혈압 발생은 동반된 음이온으로 염소이온(Cl^-)을 필요로 한다. 만일 Cl^- 섭취가 제한된다면 positive Na^+ balance가 일어날 수 없으며 따라서 식사중에 Cl^-없이 Na^+이 증가되더라도 고혈압은 일어나지 않는다. 왜냐하면 Na^+은 주로 혈장과 같은 세포외액내에 국한하여 저류되는데 혈장내 음이온으로 중탄산이온(HCO_3^-)이나 인산이온(PO_4^{-3})은 다른 여러가지 방법으로 조절되기 때문에 Na^+ 동반 음이온은 거의 반드시 Cl^-이어야 하기 때문이다. 그러므로 Na^+ 저류라 함은 Cl^- 저류를 포함하며 이들 용질의 저류에 따라 정상 삼투농도를 유지하기 위해서 충분한 물까지 함께 저류시키게 된다. 그 결과는 혈장 용적의 증가이며 실제로는 Na^+ 이온자체보다도 이와 같은 용적증가가 혈압을 올리는 근간이 된다.

소금섭취 제한과 혈압조절

소금섭취정도는 혈액용적과 혈압에 크게 영향을 미친다. 그러나 소금섭취량이 변화하더라도 다양한 보상기전이 있어서 혈압은 비교적 일정히 유지된다. 식사중 소금을 제한하게 되면 renin-angiotensin계를 활성화시키고 말초교감신경기능을 크게 하여서 혈액용적과 혈압이 낮아지는 것을 막는다. Renin은 혈압이 낮을 때뿐 아니라 신장이 소금결핍을 인지하여도 곧 분비되어 angiotensin II를 활성화한다. 그리고 또 한편으로 ADH가 증가되고 atrial natriuretic peptide (ANP)가 감소되어 요중 Na^+ 배설을 줄이므로 혈압을 올리는 것을 돕는다. 혈액용적이 증가되어 분비되는 natriuretic hormone은 세뇨관의 Na^+-K^+ pump를 억제하여 Na^+ 배설을 증가시킨다. 그러나 소금섭취가 감소되고 혈액용적이 감소되면 NH도 감소되므로 Na^+을 저류시키게 된다.

또 소금이 부족하게 되면 신장교감신경도 활성화되어 1) 수입 소동맥 수축에 의한 사구체 여과율 감소 2) 세뇨관 Na^+ 재흡수 증가 3) renin-angiotensin계 활성화를 일으키므로 결국 Na^+ 저류를 일으킨다.

뿐만 아니라 체액용적이 감소되거나 삼투농도가 오르면 중추조절기전과 호르몬계는 갈증을 일으켜 수분 섭취를 증가시키게 된다. 그리고 소금결핍 상태에서는 그 기전은 확실치 않으나 소금에 대한 섭취욕구를 자극하여 개체로 하여금 소금을 찾게 한다.

이상과 같은 소금과 혈압조절 기능의 얽히고 설킨 조절양상은 그것을 개별적으로 이해하는 것도 중요하거니와 소금결핍시에 보이는 혈압반응의 다양성을 이해하는 근거가 된다.

순환계와 신장

혈장용적이 늘어나면 심박출량이 증가되어 혈압을 올리게 된다. 그러나 혈장용적이 늘어나더라도 이에 따르는 생리보상기전은 심박출량을 정상으로 환원하게 된다. 즉 심박출량 증가에 뒤따라 pressure-natriuresis가 이어지므로 용적을 정상으로 낮추고 심박출량을 증가시켰던 원인을 없애고자 한다.

그러나 만성 혈장용적 증가상태에서는 pressure-natriuresis 기전과 심맥관계 반사작용에 의하여 심박출량과 혈장용적은 정상으로 되더라도, 고혈압은 심박출량 증가가 아닌 다른 기전 즉 말초저항 증가에 의하여 유지된다. 이러한 상태는 생리기전에 의해 보전된 상태(compensated state)로서 이때의 혈장용적이 정상이라고 해서 고혈압의 원인이 된 요인이 Na^+ 저류가 아니라고 판단하면 잘못이다. Mineralocorticoid hypertension은 잘 알려진 바와 같이 확실히 Na^+ 저류가 그 원인임에도 혈장용적은 정상임을 유의할 필요가 있다. 심박출량 증가에 의한 고혈압이 마침내 심박출량이 정상으로 환원되고 말초저항이 높은 고혈압으로 바뀌는 과정은 "whole body autoregulation"으로 알려져 있다.

소금섭취증가는 반드시 신기능변조를 통해서만 혈압에 영향을 끼칠 수 있다. 고혈압 흰쥐의 신장을 정상혈압동물에 이식하면 이 동물에서 고혈압을 일으키게 된다. 이는 장기간(long-term)의 혈압조절에 신장이 중추적 역할을 함을 나타낸 것이다. Pressure-natriuresis 관계로 보더라도 소금부하가 영구적인 고혈압을 일으키기 위해서는 반드시 신기능이 변조되어 배설이 억제되어야 한다.

혈장용적이 급격히 증가되었을 때 호르몬 기전이 작동하여 Na^+ 이뇨 및 수리뇨를 촉진한다. 이 체액성 인자들에는 aldosterone (renin)과 ADH 감소, ANP 증가와 Na^+ pump 억제제(endogenous digitalis-like substance, EDLS) 유리가 포함된다. Aldosterone 감소와 ANP 증가는 Na^+ 이뇨 및 수리뇨를 일으키며, ADH 감소도 이와 비슷한 효과를 낸다. 한편 EDLS는 신세뇨관 Na^+ 재흡수를 억제하여 경미한 Na^+ 이뇨효과를 낸다(natriuretic hormone ; 이하 NH). 이러한 기전들은 혈압을 올리지 않고 혈장용적을 정상화하는 데 공헌한다. 만일 초기에 NH가 혈관수축을 일으킨다(아래에 설명함) 하더라도 ANP 분비 증가 및 ADH 감소효과 때문에 혈압을 올릴 수 없다.

그러나 지속적으로 혈장용적이 증가되고 이와 같은 초기보상기전에 의하여 혈장용적이 적절히 조절되지 못했을 때에는 비교적 많은 양의 NH가 분비되어 그 혈관수축효과가 우세해진다. 사람이나 동물에서 용적확장에 의해 혈장 NH치가 오르는 것이 관찰되었고, renin치가 낮은 고혈압 환자에서 혈장 Na^+ pump 억제제 활성이 높은 것이 관찰되었다. 근래 NH가 분리되고 정제되었는데 이 NH는 ouabain과 비슷한 구조와 기능을 갖는

다.

이러한 가설을 뒷받침하는 것으로 실험동물에서 고혈압 때에 실제로 Na^+과 수분배설능력이 감소되었음을 볼 수 있다. 한 실험결과는 ANP에 대한 신장반응이 감소되었음도 보이고 있다. 그러나 체내 총 Na^+, 교환가능 Na^+, 혈장용적 또는 심박출량 등이 고혈압 때에 어떻게 변화하는가를 예견할 만한 지표는 거의 없으며, Na^+ 저류와 혈압의 관계를 양적으로 나타내기도 어렵다.

본태성 고혈압 환자에서도 고혈압과 순환 Na^+ pump 억제제의 작용간에 상관이 있음이 알려져 있다. 그리고 혈관뿐 아니라 혈구도 역시 이 NH에 의해 영향을 받으며 NH 길항제를 사용하면 항고혈압 효과가 있음도 밝혀져 있다. 정상혈압일지라도 혈장 NH치가 높아 있다면 고혈압이 곧 발생할 가능성이 있을 것으로 예견할 수 있다.

Na^+과 Ca^{++}

말초저항 증가는 만성 고혈압의 특징으로서 혈관수축이 일어난 결과이다. 혈관평활근의 수축을 일으키는 요인은 세포질내 유리 칼슘치가 증가되기 때문이다. 또 칼슘치가 높아지면 분비(예 : 혈관벽 간질 교원질)가 증가되고 세포 비후 및 중식이 일어나 혈관벽을 두텁게 하고 혈관내강을 좁히게 된다.

혈관평활근 세포막에는 다른 세포와 같이 칼슘 수송기전으로서 Na/Ca 교환기전이 있으며 이것이 곧 혈관수축과 Na^+ 대사와의 관련을 맺는 연결고리이다. 그러므로 Na^+ 대사 이상이 원인이 되어 혈압을 올리는 데에 이 Na/Ca 교환기전이 중요한 역할을 할 가능성이 있다고 보는 것은 썩 그럴싸해 보인다. 이 기전은 세포질 칼슘농도와 근수축력을 조절하며 그 결과로 평활근 형질내망계에 저장된 칼슘의 양을 조절하기도 한다. 이러한 효과는 혈관지배 교감신경에서 Na^+ pump 억제작용에 의해 일어나는 norepinephrine(NE) 분비증가 및 NE reuptake 억제효과와 상승작용을 한다.

Na/Ca 교환기전은 칼슘을 세포내로 또는 세포외로 이동시키는데 그 방향은 Na^+과 Ca^{++} 농도구배 및 세포막을 통한 전위차에 따른다. 세포가 저분극상태일 때는 칼슘이 유입되고 재분극될 때에는 유출된다. 혈장 Na^+, Ca^{++} 농도는 비교적 일정히 유지되고 세포질 Na^+ 농도는 세포막의 Na^+ pump 작동에 따라 조절된다. 만일 세포질 Na^+ 농도가 증가되어 내향 Na^+ 농도구배가 감소된다면 칼슘유출을 억제하고 Na/Ca 교환기전은 칼슘유입을 증가시켜 세포질 칼슘농도를 높이게 된다. Na/Ca 교환의 비율은 3 : 1이므로 Na^+ 농도가 조금만 올라도 칼슘농도는 많이 오르게 된다. 예컨대 세포질 Na^+ 농도 5% 증가는 칼슘농도를 15~20%이상 올리게 된다. 더욱 중요한 것은 세포내 칼슘저장고(근형질내망계)의 칼슘이 높아져 혈관수축제에 의해 세포가 활성화될 때에 유리될 수 있는 칼슘이 많아지는 것이다.

Salt Sensitivity

Salt sensitivity는 혈장 renin치, 칼슘대사 변화, 교감신경기능과 고혈압의 정도 등을 고려하여 알 수 있다. 반드시 그렇지는 않으나 혈장 renin 활성이 낮을 때 Salt가 높은 것으로 예견할 수 있다. 즉 소금부하시에도 renin치가 낮아지지 않는 개체에서 혈압을 올리고 반대로 저염에 의해 renin치가 높아지지 않는 개체에서만 혈압을 내린다. 그러나 고혈압 환자에서 renin치를 측정해 보면 원칙을 찾을 수 없이 고른 분포를 보이며 실제로 renin과 Salt간에 일관된 상관관계를 세우는 것이 불가능하다.

Salt-sensitivity와 칼슘대사의 관계는 어떠한가? Renin이 낮고 salt-sensitive인 고혈압 환자에서는 칼슘이 높고, 정상 renin치를 보이며 non-salt sensitive인 환자에서 혈청이온화 칼슘이 낮다. Salt-sensitive인 개체는 Na^+ 섭취증가에 따라 요중 칼슘배설도 더 높아지고 따라서 활성비타민 D와 부갑상선 호르몬이 증가되어 칼슘손실을 보충하고자 한다. 이 호르몬들은 세포내 칼슘유입을 증가시키므로 평활근내 칼슘을 높이고 수축을 쉽게 한다. 따라서 소금섭취증가시에는 칼슘섭취도 늘림으로써 칼슘결핍을 막을 수 있으므로 이러한 기전에 대한 예방효과를 낼 수 있을 것으로 생각된다.

NH도 salt-sensitivity를 항진시키는 인자라 할 수 있다. Salt-sensitive 고혈압 환자는 섭취한 소금배설이 잘 되지 않으므로 NH의 분비가 늘어나게 된다. 설사 소금섭취가 늘지 않더라도 심지어는 저염섭취하더라도 NH 분비가 촉진되어 있다.

또 고염식은 salt-sensitive인 환자에서 심박출량, 혈관저항을 증가시킨다. 그리고 clonidine을 사용하여 교감신경을 차단하면 salt-sensitive일 때에는 그렇지 않은

경우에 비하여 훨씬 크게 혈압을 떨어뜨린다. 따라서 이러한 환자에서 교감신경계 활성에 더 의존적임을 알 수 있다. β_2-Adrenoceptor에 비하여 α_2-adrenoceptor의 비율이 upregulation되어 혈관수축이 촉진되고 혈관확대가 감소됨이 알려져 있다. 이때에도 칼슘을 보충함으로써 교감신경항진을 약화시킬 수 있다.

신장의 교감신경기능이 항진되면 세뇨관의 Na^+과 물 흡수를 증가시키므로 그것들의 체내저류가 일어날 수 있다. 혈장 NE치와 Na^+ balance간에 정상관 관계가 있는 salt-sensitive 고혈압 환자에서 신장내 Na^+ 이뇨호르몬(dopamine, prostaglandin 등) 결핍을 볼 수 있다. 대조적으로 salt-resistant 개체에서는 고염식 섭취시에 요중 dopamine이 증가된다. 또한 salt-sensitive 개체에서는 신장의 세뇨관과 혈역학적인 기능도 Na^+ 저류시키는 방향으로 되어 있다.

왜 어떤 환자는 salt-sensitive이며, 또 어떤 사람은 그렇지 않은가? 가장 단순한 질문이지만 여기에는 해답이 없다. 다만 나이가 들수록, 비만증 환자에서, 그리고 초기혈압이 높을수록 salt-sensitive인 특징이 있다. 그리고 혈장 renin치가 낮은 경우, 칼슘대사 이상, NH 분비과다, 교감신경계 실조, 신장의 Na^+ 저류경향이 있을 때에도 그러하다. 근래에는 소금제한과 물고기 지방식을 동시에 시행했을 때 혈압내림효과가 양자를 각각 단독요법으로 할 때보다 혈압내리는 정도가 큰 것이 보고된 적도 있다.

소금 제한의 위험

대부분의 임상연구는 소금섭취 제한의 혈압내림효과에 초점을 두고 있으므로 염분제한의 혈압올림 효과에 대해서는 드물게 알려져 있다. 최근의 한 연구결과는 소금섭취 제한(20 mmol/day)이 정상혈압인에서는 67%에서, 고혈압환자에서는 39%에서 혈압을 올렸음을 보고하고 있다. 동물실험에서도 소금 제한이 혈압을 올린다는 연구보고가 나와 있다. 일측신절제한 뒤 저염섭취(0.01% NaCl)한 흰쥐에서 혈압을 올렸는데 renin 증가와 교감신경기능항진이 원인이 된 것으로 보인다.

따라서 저염식은 종전에 인식된 것과 달리 도리어 건강에 위협을 끼칠 가능성이 있으므로 무조건 권장할 것이 아니다. 저염식에 의하여 저 Na^+ 혈증, 저 Cl^- 혈증, 신기능저하(때로 azotemia), 요독증, 염류유실신염(salt-losing nephritis) 등을 그리고 실험동물에서는 세뇨관 괴사를 보인 예도 있다. 또 renin치가 높아지면 angiotensin II에 의하여 혈관수축과 혈관손상 및 평활근 증식을 일으킬 수 있다. 나아가서는 renin계 활성화에 의하여 심근경색의 위험이 따르기도 한다. 그리고 심맥관계의 반응성 저하로 급성실혈시 신속히 대처하지 못할 가능성도 있다. Folkow 등은 "저염식이 결국은 고염식보다 더 위험하다"는 경고를 한 바 있거니와 이는 단순한 경고로 그치는 것이 아니다.

식사중 소금함량을 너무 크게 줄이면 사실상 입맛에 맞지 않아 장기간 적용하기 어렵다. Kempner(1948)의 고전적 연구결과는 오로지 60%에서 의의있는 혈압내림 효과가 있음을 제시하고 있다. 그나마 혈압내리는 기전으로 체중감소가 한 몫을 하고 있음을 간과할 수 없다. 음식의 소금함량을 크게 줄이면 너무 입맛에 맞지 않으므로 섭취가 제한되기 때문이다. 또 단백, 지방, 칼슘이 적게 함유되고 K^+, Mg^{++}, 당질이 많이 들어 있으므로 그 각각의 영향을 고려해야 할 것이며 placebo 효과, 육체운동 감소에 의한 효과 등도 염두에 두고 해석해야 할 것이다.

Na^+ 양을 조금 늘려 80~100 mmol/day 정도의 저염식을 할 때에는 그 효과가 반반으로 보고된 바 있다. 그러나 연구자에 따라 적용기간, 적용량(20~117 mmol/day의 범위임)이 다르며 특히 대조군 없이 행해진 연구결과를 일관된 척도로 해석하기는 매우 어렵다.

뿐만 아니라 기능적, 유전적으로 salt-sensitivity가 있다고 판단되어 그 혈압을 조절할 목적으로 저염식치료를 하더라도 때로는 혈압내림이라는 장점보다는 더 건강을 위협하는 바가 크다면 저염식의 의의가 없다.

REFERENCES

1) Blaustein MP: *How salt causes hypertension: the natriuretic hormone-Na/Ca exchange-hypertension hypothesis. Klin Wochenschr* **63**:82, 1985
2) Dahl LF, Heine M, Thompson K: *Genetic influence of the kidney on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predisposition to hypertension. Circ Res* **34**:94, 1974
3) Ely D, Folkow B, Paradise NF: *Risks of salt depletion and salt excess, in Rettig R, Ganten D, Luft FC (eds): Salt and hypertension. Berlin, Springer-Verlag,*

pp66-82, 1989

4) Gavras H: *How does salt raise blood pressure ? Hypertension 8:83, 1986*
5) Jandhyala BS: *Is expansion of extracellular fluid volume essential for the development of "volume-expanded" hypertension ? Clin Exp Hypertension A8: 457, 1986*
6) Lee JY, Tobian L, Hanlon S, et al: *How is the NaCl signal transmitted in NaCl-induced hypertension ? Hypertension 13:668, 1989*
7) Luft FC: *Salt and hypertension: recent advances and perspectives. J Lab Clin Med 114:215, 1989*
8) Muntzel M, Drüeke T: *A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. Am J Hypertens 5:1S, 1992*
9) Sullivan JM, Ratts TE, Taylor JC, et al: *Hemodynamic effects of dietary sodium in man. Hypertension 2:506, 1980*