

고혈압성 신경화증

경희대학교 의과대학 내과학교실

임 천 규

고혈압에 의한 신장 등의 목적 장기들의 손상은 혈압의 정도 즉, 1일 평균 혈압과 혈압의 일교차, 맥압의 넓이와 관계가 있다고 한다. 또한 신질환이 발달할 위험성은 혈압 특히 수축기 혈압(SBP)이 높을수록 증가함이 밝혀져있다. 고혈압에 의한 점진적 신손상은 혈압을 악화시키고 이는 다시 신손상을 악화시키는 악순환 고리에 따라 결국 말기신부전을 초래할 수 있다. 고혈압의 적절한 치료는 뇌졸중이나 심장혈관계 질환들에 의한 사망률이나 이환율을 감소시킨다고 알려져 있다. 그러나 말기신부전의 원인중 고혈압성 신경화증(hypertensive nephrosclerosis)이 차지하는 비율은 점차 늘어나고 있다. 고혈압에 의한 신질환은 서구에서 말기 신부전의 원인중 13-28.5%를 차지하며 계속 증가하고 있고¹⁾, 대한 신장학회 발표에 따르면 1997년도 혈액투석 신환의 원인들중 15.7%를 차지한다고 한다²⁾. 경중 또는 중등도 고혈압 환자들에서 경과 관찰중 혈청 크레아티닌의 상승이 나타난 경우는 다양하여 0.1-15% 정도로 보고되고 있다. 고혈압 환자들에서 신장 질환들이 오는 경우는 다음과 같이 분류될 수 있다. 첫째로 고혈압의 직접적 영향으로 초래되는 고혈압성 신경화증과, 둘째로 사구체나 세뇨관질의 신 실질 질환들이 고혈압을 일으키는 경우, 셋째로 신 동맥 협착에 의한 신 혈관성 고혈압으로 분류될 수 있다. 따라서 고혈압성 신경화증이 의심될 때는 위와 같은 다른 상황들 특히 허혈성 또는 죽상동맥경화성 신혈관성 고혈압을 감별해야만 한다. 나아가서 고혈압성 신경화증의 4가지의 가능한 기전들이 있는데, 주된 기전은 고혈압에 의한 미세혈관 손상이며, 그밖에 감지되지 아니한 일차성 신질환이나 가속성 고혈압이 있을 수 있다¹⁾. 한편 신 미세 혈관 질환이 고혈압의 영향과 무관하게 유전적으로 나타날 수 있다는 주장도 있다. 환자의 가계내에 신질환이 잘 발생되는 가족력이 있으면서 일차성 신 미세혈관 질환으로서 세동맥이 좁아지고 신 실질

의 소실없이 허혈증이 나타나 이차적으로 고혈압이 발생된다는 것이다^{1, 3)}. 한 보고에 따르면 단백뇨와 고혈압을 나타내는 27명의 환자들에서 신생검을 시행한 결과 6명에서 일차성 신질환인 IgA 신병증, 막성 사구체신염 또는 막증식성 사구체신염이 진단되었고, 8명은 분절성 사구체경화증, 나머지 9명은 전 사구체경화증 소견이 관찰되었다⁴⁾. 저자들은 분절성 사구체경화증 소견을 고혈압과 관련된 것으로 판단하였다.

고혈압성 신경화증의 병리소견

고혈압성 신경화증의 병리소견은 arcuate 동맥, 소엽간 동맥, 근위 세동맥에 주로 나타나는데, 특징적 소견은 혈장 삼출에 의한 세동맥의 유리질화(hyalinosis)와 동맥내강을 좁게 만드는 근육 과형성(hyperplasia)이며, 심해지면 허혈성 사구체 위축과 사구체경화증이 관찰된다¹⁾. 본태성 고혈압 환자들에서 신병변을 조사한 한 보고에 따르면 대상성 양성 신경화증(compensated benign nephrosclerosis)이 1,177예 중 775예를 차지하였는데 분절성 세동맥 유리질화와 일부에서의 허혈성 사구체병증이 관찰되었다⁵⁾. 그밖에 대상부전의 양성 신경화증이 관찰되었는데 평균 1일 2.6g의 단백뇨와 과관류 병변을 볼 수 있었고, 나머지는 악성 고혈압에 의한 악성 신경화증(malignant-nephrosclerosis)이었다.

고혈압성 신경화증의 발달과정

본태성 고혈압에서 신질환으로의 발달과정은 Table 1과 같이 5단계로 나누어 설명되기도 한다. 요약하면 방어를 위한 기능적인 변화 단계에서 구조적 변화 단계로 이행되며 결국 방어기전은 깨지고 근위 세동맥의 확장으로 신경화증이 가속화된다는 설명이다⁶⁾.

고혈압성 신경화증의 병인

고혈압성 신경화증의 병인은 Table 2와 같이 나눌 수 있으며⁶⁻⁹⁾ 이 중 1) 2) 3)의 사항들이 주된 발생 기전으로 생각된다. 특히 근위 세동맥의 저항 감소로 전신 고혈압이 사구체에 전달되어 발생하는 사구체 모세혈관 고혈압이 중요한 기전으로 강조되고 있다. 고혈압의 동물모델 연구들에 의하면, Dahl salt-sensitive rat에서는 근위 세동맥 확장과 사구체 모세혈관압(PGC)의 증가로 인해 단백뇨와 사구체경화증이 초래되는데 반해, spontaneously hypertensive rat(SHR)에서는 근위 세동맥 수축과 정상 PGC로 초기에는 신손상이 방지되었다고 한다. 또한 이처럼 혈관계의 유전적인 결함이 고혈압에 의한 신손상을 유발하는 기본 배경일 수 있다. 이중 인체의 본태성 고혈압과 유사한 모델은 SHR이다. 이 모델에서도 후기에 또는 juxtamedullary nephron에서는 방어기전이 소실되어 국소적 분절성 사구체경화증 병변이 나타난다. 한편 two-kidney one-clip rat 모델에서 clip안된 신장에서 PGC는 증가되어 매산지움 기질확장과 세동맥중식, 국소적 분절성 사구체경화증이 발달된다. 반면에 clip된 신장은 허혈성 사구체위축과 세뇨관질 섬유화가 초래된다. 이처럼 사구체 모세혈관 고혈압은 사구체경화증의 발달 및 신기능 소실의 진행과 가장 관련이 깊다고 밝혀지고 있다.^{1, 6-9)} 반면에

Table 1. 본태성 고혈압에서 신질환으로의 발달과정

- 1단계 : 기능 장애에 의한 신혈관 저항성 증가
- 2단계 : 기능 및 구조장애에 의한 신혈관 저항성 증가와 미세단백뇨 출현
- 3단계 : 구조 장애에 의한 신혈관 저항성 증가와 세동맥 신경화증
- 4단계 : 신실질 감소와 사구체 모세혈관 고혈압, 사구체경화증, 신경화증
- 5단계 : 만성 신부전 --> 말기 신질환

Table 2. 고혈압성 신경화증의 병인

1. 사구체 허혈증과 저관류
2. 사구체 모세혈관 고혈압과 과관류
3. 거대분자들의 사구체 통과
4. 국소 면역기전들
5. 대사 이상 : 고지혈증, 인슐린 저항성, 옹고 이상, 고요산혈증

허혈성 손상도 국소적 분절성 사구체경화증을 일으킬 수 있음이 관찰되었으며, 그 기전은 확실치 않지만 엔지오텐신II가 관여할 것으로 생각된다¹⁰⁾. 한편 고혈압은 신질환에서 고지혈증과 흔히 동반되는데 상호작용에 의해 신질환의 진행을 가속화시킨다. 이는 고지혈증에 의해 증가된 트롬복산 등의 혈관작용 물질들과 산화 저밀도 지단백의 작용 등에 의해 매개된다고 설명된다¹¹⁾. 본태성 고혈압의 병태생리중 고혈압성 신경화증을 일으킬 수 있는 요소들을 나열하면 Table 3과 같다¹²⁾. 특히 염분 감수성(salt sensitivity)이 있는 환자들에서는 과량의 식염섭취가 혈압과 PGC를 올려서 단백뇨를 증가시키며 대상성 신장 성장을 유도함이 보고되어 있다¹³⁾. 또한 동물 모델들에서 식염 제한은 사구체 손상을 예방하며 고혈압 약제들의 혈압강하 및 단백뇨 저하 효과를 강화시킨다. 혈장 레닌활성도는 본태성 고혈압 환자들에서 다양하며 고혈압성 신경화증이 있을때는 증가된다. 레닌-엔지오텐신계 유전자 이상중에 ACE의 DD 유전자형은 본태성 고혈압 환자들에서 심근 경색증이나 좌심실 비대의 위험과 관련이 있다고 알려져 있으며 최근에는 고혈압성 신경화증과의 관련이 보고되었다¹⁴⁾. 한편 전신보다는 국소 부위의 레닌-엔지오텐신계의 작용이 사구체경화증 발생에 더 중요한 요인일 수 있다. 네프론이형성 이론은 허혈성 네프론과 적응의 결과인 과비대 네프론이 함께 존재하고 있어서 전자는 레닌 및 엔지오텐신II 생산이 증가되고 후자는 감소된다는 내용이다¹⁵⁾. 염분 감수성이 있는 고혈압 동물모델에서 혈관 내피나 신장의 산화질소 합성효소의 활성도가 떨어지고 endothelin-1의 생산이 증가되어 있음이 보고되었으며, 본태성 고혈압 환자들의 2/3에서 과다한 신혈관 수축이 관찰되는데 이들에서 요중 산화질소 분비가 감소되고 혈관이완 자극에 대한 반응이 떨어져 있음이 보고되어 있어서¹⁶⁾, 신혈관 내피의 기능

Table 3. 본태성 고혈압 병인중 신손상에 기여할 요인들

1. 염분 감수성
2. 국소 레닌-엔지오텐신계
3. 여과면적 또는 네프론 수 감소
4. 네프론 이형성
5. 내피 유도 인자
6. insulin-like growth factor 1
7. 유전 소질

장애가 신손상에 연결되어 있을 가능성을 보여준다. 또한 이 환자들에서 혈중의 insulin-like growth factor(IGF) 1 증가와 함께, 혈청 IGFBP(IGF binding protein)-1 치가 반수에서 증가되어 있으며 이는 사구체 과여과 및 미세단백뇨와 연관성이 있음이 최근 보고되었다¹⁷⁾. 신혈관 수축의 유전적 경향이 잘 나타난 예가 미국 흑인들의 경우이다³⁾. 이들에게서 염분 감수성이 증가된 경우가 많으며 여과분획과 PGC가 증가되어 있음이 보고되어 있다. 이들은 백인에 비해 5-6배 더 만성 신부전으로 진행을 하며, 고혈압성 신경화증에 의한 말기신부전 발생이 백인에서 11%인데 반하여 30%로 높다.

고혈압성 신경화증의 진단

고혈압성 신경화증의 진단에 도움이 되는 소견들은 가족력이 있으며, 고혈압 발병이 25-45세에 일어나고, 10년 이상의 고혈압이면서, 고혈압성 망막병변과 좌심실 비대가 나타나고, 단백뇨 발생전에 고혈압이 시작되었으며, 일차성 신질환의 증거가 없고, 신생검상 특징적 세동맥 병변이 있는 경우들이다¹⁸⁾. 그러나 이 고혈압성 신경화증은 초기에 신생검을 시행하지 않으면 신기능 저하후엔 감별 진단을 내리기 어려운 경우가 많다. 일차적으로 신질환에 의해 발생한 고혈압이 비슷한 혈관 변화를 일으키기 때문이다. 양성 고혈압의 경우 적어도 10년 이상 지속된 후에 혈청 크레아티닌 상승이 나타나며, 신장의 크기가 줄고 뇨검 사상 1일 1.5g 미만의 단백뇨가 관찰된다.

본태성 고혈압 환자들에서의 미세알부민뇨

본태성 고혈압 환자들의 약 40%에서 1일 30mg 이상의 미세알부민뇨가 나타난다. 이는 당뇨병 환자에서 신질환의 진행을 알리는 좋은 지표이며, 본태성 고혈압 환자들의 심장혈관계 질병의 이환율과 사망율의 예측 인자라고 알려져 있다¹⁹⁾. 최근 본태성 고혈압 환자들에서 미세알부민뇨가 염분 감수성과 신혈역학 변화의 지표라는 보고도 있으나 아직 이들에게서 진행성 신질환의 예측인자로서 활용될 수 있는지는 밝혀져 있지 않다.

악성 신경화증

이는 양성 고혈압성 신경화증과는 달리, 악성 또는 가속성 고혈압이 원인으로 기왕의 고혈압이 있던 환자에서 나타나며, 주로 20-30대에서 발병한다. 이완기 혈압이 130mmHg 이상으로 갑자기 상승하면서 유두부종, 뇌신경계 증상, 심장 대상기능장애, 신부전을 일으키는 것이 특징이며, 미세혈관 병변에 의한 용혈성 빈혈도 나타날 수 있다. 최근에는 발생이 줄고 있으며, 주로 신 혈관성 질환과 신 실질성 질환이 악성 고혈압의 주된 원인이 되고 있다²⁰⁾. 악성 신경화증의 병리소견은 세동맥의 섬유소양 괴사(fibrinoid necrosis)와 소엽간 동맥의 과형성 증식이다. 그 발생기전은 심한 고혈압에 의한 내피손상으로서 근위 세동맥들의 내강이 좁아지고 괴사와 혈전이 나타나 관류장애에 의한 사구체 허혈증이 일어나며, 이는 레닌-엔지오텐신계 활성화를 일으켜 엄청난 혈압상승과 세동맥 괴사의 악화, 레닌의 분비의 악순환을 야기시킨다²¹⁾. 임상적으로 급성 및 진행성으로 혈청 크레아티닌이 상승하며 혈뇨와 단백뇨, 적혈구 원주 등이 나타나는데 신중후군이 초래되기도 한다. 따라서 병력 청취와 이상의 이학적 소견으로 진단할 수 있으며 증식성 또는 괴사성 사구체신염과의 감별을 요한다.

고혈압성 신경화증의 예후와 치료

본태성 고혈압 환자들에서 적절한 치료없이 자연 경과를 관찰하였을 때, 7%에서 악성 고혈압, 42%에서 단백뇨, 18%에서 신부전이 발생하였음이 일찌기 보고되었다. 고혈압 치료제가 사용된 이후 혈압을 낮춤으로써 신기능 저하나 말기신부전으로의 진행이 감소된다는 보고들이 나왔다^{1, 8, 9)}. 고혈압 환자들에서 신장의 예후에 관한 두가지 주안점은 첫째, 신장 방어를 위한 가장 적절한 혈압의 목표치는 얼마인가? 둘째, 어느 혈압강하제가 신장 방어에 가장 효과적인가? 이다. 지금까지의 보고들을 살펴보면, 신질환 발생의 분기점은 SBP 130-140mmHg이라고 보고된 바 있으며, SBP를 20mmHg만큼 감소시키면 말기신부전 발생이 2/3 감소되었다는 고무적인 보고도 있었고, 신기능 손상이 이완기혈압(DBP) 90mmHg 또는 평균동맥압 107mmHg 이상이면 나타난다는 보고도

있었다⁸⁾. MRFIT 연구에 따르면 3단계의 고혈압 (SBP \geq 180mmHg, DBP \geq 100mmHg)이면 6-12배의 신기능저하가 발생하며, 혈압 135/85mmHg이면 120/80mmHg에 비해 2배의 신기능저하가 발생한다고 한다²²⁾. 치료가 잘 안된 고혈압 환자들은 7년간 추적시 3-5%에서 신기능저하가 발생하고, DBP $>$ 95 mmHg 이면 더욱 빠르게 신기능 저하가 일어난다고 한다. 6차 JNC 보고에 따르면 혈압조절의 목표는 140/90mmHg 미만이며 신손상이 있으면 130/85 mmHg 미만을 추천하고 있다²³⁾. MDRD 연구에서는 단백뇨가 1일 1g 이상이면 목표 혈압을 125/75 mmHg로 낮추는 것이 바람직하다는 결과가 나와 있다²⁴⁾. 한편 혈압을 낮춤으로써 신기능 저하를 감소시킨다는 이론과 상반된 보고들도 있다. DBP가 95 mmHg 이상과 미만인 경우 서로 신기능 저하율에 차이가 없다는 보고도 있고, DBP 81mmHg인 철저한 혈압조절과 86.7mmHg의 일반적 조절 모두 신기능 악화를 더디게 하는 효과가 있었으나 두 군사이에 차이는 없었다는 보고도 있다²⁵⁾. 최근 칼슘길항제와 ACE 억제제 또는 AT1 수용체 길항제에 대한 관심이 증대되면서 SHR 등의 고혈압 동물모델이나 본태성 고혈압 또는 그로 의한 신경화증 환자들에서 그 치료효과에 대한 연구결과들이 계속 보고되고 있다^{8, 26-29)}. 이들은 주로 ACE 억제제나 AT1 수용체 길항제가 PGC와 알부민뇨나 단백뇨를 줄이는 효과면에서 타 약제보다 우수하고, 혈역학적 효과 뿐만 아니라 성장인자들의 작용을 억제하여 세포외 기질단백 축적 및 사구체경화증으로의 진행을 막는 효과가 있다는 보고들이다²⁷⁻²⁹⁾. 또한 칼슘길항제가 본태성 고혈압 환자들에서 증가된 근위 세동맥 저항과 평균 동맥압을 감소시킨다는 보고도 있으며, 재미있는 것은 칼슘길항제 manidipine이나 efonidipine은 근위 뿐만 아니라 원위 세동맥의 수축을 이완시켜 더욱 PGC를 감소시키는 효과를 가진다는 주장도 있다²⁶⁾. 이론적으로 허혈성 네프론에는 근위 세동맥을 확장시키는 칼슘길항제가, 과관류 네프론에는 PGC를 낮추는 ACE 억제제가 추천된다. 앞으로 신기능 보호에 관한 이 약제들의 장기간의 치료효과를 관찰해보아야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Freedman BI, Iskandar SS, Appel GG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:207-221, 1995
- 2) 대한신장학회 등록위원회: 한국의 신대체요법 현황. *대한신장학회지* 18:1-23, 1999
- 3) Freedman BI, Spray BJ, Tuttle AB, Buckalew VM Jr: The familial risk of end-stage renal disease in African-Americans. *Am J Kidney Dis* 21:387-393, 1993
- 4) Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, Newbold KM, Adu D, Michael J, Beevers DG: Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 340:1435, 1992
- 5) Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghans R: Renal morphology in essential hypertension: Analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int* 54(Suppl 67):S205-S206, 1998
- 6) Bauer JH, Reams GP: Renal protection in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1 (Suppl):S80-S87, 1990
- 7) Zucchelli P, Zuccala A: The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 21(Suppl 2):S87-S91, 1993
- 8) Weir MR, Dworkin LD: Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: How low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis* 32:1-22, 1998
- 9) Mountokalakis TD: The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 51:1639-1653, 1997
- 10) Meyrier A, Hill GS, Simon P: Ischemic renal diseases: New insights into old entities. *Kidney Int* 54:2-13, 1998
- 11) Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y: Hypertension, hyperlipidemia, and renal damage. *Am J Kidney Dis* 21(Suppl 2):S43-S50, 1993
- 12) Kaplan NM: Primary hypertension: Pathogenesis, in *Clinical Hypertension*, edited by Kaplan NM, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp. 47-108
- 13) Weir MR, Dengel DR, Behrens MT, Goldberg AP: Salt-induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics. *Hypertension* 25:1339-1344, 1995
- 14) Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, Rivera F, Revert L: Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 53:1743-1747, 1998

- 15) Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH: On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 6:7:763-777, 1998
- 16) Sierra M, Gonzalez A, Gomez-Alamillo C, Monreal I, Huarte E, Gil A, Sanchez-Casajus A Diez J: Decreased excretion of nitrate and nitrite in essential hypertensives with renal vasoconstriction. *Kidney Int* 54(Suppl 68):S10-S13, 1998
- 17) Diez J: Insulin-like growth factor I in essential hypertension. *Kidney Int* 55:744-759, 1999
- 18) Luck RG, Rief M: Hypertension, in Textbook of Nephrology, edited by Massry SG, Glassock RJ, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 1353-1363
- 19) Campese VM, Karubian F, Bigazzi R: Hemodynamic alterations and urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 21:15-21, 1993
- 20) Laragh JH, Blumenfeld JD: Essential hypertension, In The Kidney, Brenner BM 5th ed. p2071-2105, Philadelphia, Saunders, 1996
- 21) Ruggenti P, Remuzzi G: Malignant vascular disease of the kidney: Nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 27:459-475, 1996
- 22) Walker GW, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD, for the MRFIT Research Group: Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Racial and treatment effects. *JAMA* 268:3085-3091, 1992
- 23) Schiffrin EI, Deng LY: Comparison of the effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 25:699-703, 1995
- 24) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995
- 25) Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee H, McIntire D, Pettinger WA: Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 48:851-859, 1995
- 26) Epstein M: Calcium antagonists and renal disease. *Kidney Int* 54:1771-1784, 1998
- 27) Munter K, Hergenroder S, Jochims K, Kirchengast M: Individual and combined effects of verapamil or trandolapril on attenuating hypertensive glomerulopathic changes in the stroke-prone rat. *J Am Soc Nephrol* 7:681-686, 1996
- 28) Nakamura T, Obata J, Kuroyanagi R, Kimura H, Ikeda Y, Takano H, Naito A, Sato T, Yoshida Y: Involvement of angiotensin II in glomerulosclerosis of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 49(Suppl 55):S109-S112, 1996
- 29) Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen HE, Mogensen CE: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 12(Suppl 2):S19-S23, 1997