



송영림
(한림의대 교수)

고혈압과 신장

고혈압과 신장과의 상관관계는 잘 알려져있다. 신장은 고혈압의 직접적인 원인인 동시에 고혈압에 의한 손상의 표적 장기이며 만성신질환의 주요 원인이 된다. 신장이 본태성 고혈압의 주요 원인이라는 주장은 오래 전부터 있어 왔지만, 임상적으로 신질환이 있는 경우 이차성 고혈압으로 분류하기 때문에 입증에 어려웠다. 이후 동물의 신장교차이식실험과 임상시험을 통하여 신장이 본태성 고혈압의 주요 원인이라는 주장이 힘을 얻게 되었고, 고혈압 발병에는 신장, 레닌-앤지오텐신계, 신경계 및 혈관기전이 관여한다고 여겨지고 있다. 신장은 수분과 염분 배출을 조절하고 신경호르몬 기전에 의해 혈관수축에 영향을 미쳐 혈압을 조절하는데 중추적인 역할을 하게 된다.

고혈압은 인구 25% 이상에게 영향을 미치는 주요 질환으로 심혈관합병증과 만성신질환의 주요 위험요인이 된다. 만성신질환 환자에서 혈압을 조절하는 목적은 신질환 진행을 완화하고 고혈압으로 인한 심혈관합병증을 예방하기 위함이다. 이에 신장

과 혈압과의 밀접한 관계와 신질환에서 혈압조절에 대하여 추가적인 사항에 대해 논의하고자 한다.

신장과 혈압조절과의 연관성

신장은 염분과 체액량의 배출 조절과 신경호르몬 기전에 의해 혈압 조절에 중요한 역할을 담당한다. 과도한 염분섭취와 나트륨 축적은 체액량을 증가시켜 고혈압을 초래할 수 있다. 인류는 장기간 나트륨 섭취량이 적은 환경에 있어 왔기 때문에 나트륨 잔류기전은 발달하고 나트륨 배출 기전은 칼륨만큼 발달하지 못하였다. 현대에 와서 염분섭취가 많은 환경에 노출되면서 나트륨 잔류가 발생하게 되었다. 1972년 Guyton은 신장에서 나트륨 배설과 체액량, 혈압과의 연관성을 설명하는 혈압-나트륨 (pressure natriuresis) 현상을 제시하였다. 정상에서는 혈압이 갑자기 상승하면 신장에서 나트륨 배설이 증가하고 체액량이 감소하면 혈압이 정상으로 돌아오는 정상적인 혈압-나트륨 곡선을 보인다.

그러나 고혈압 환자의 경우 신장에서 나트륨 배설 장애가 있어 나트륨 배설에 필요한 혈압이 상승한다는 것이다. 교감신경계 활성화, 레닌-엔지오텐신계의 활성화 등으로 혈관수축이 생기고 그로 인하여 후천적이 신손상과 나트륨 축적이 초래되고 그 결과로 혈압이 상승한다는 것이다.

고혈압 발생에 대한 신장기전

Reduced glomerular filtration rate
 Impaired renal tubular sodium handling
 Reduced nephron mass
 Activation of the sympathetic nervous system
 Activation of the rennin-angiotensin-aldosteron system
 Endothelin and prostaglandin release

만성신질환 환자에서 고혈압의 관리

고혈압은 신질환의 진행과 심혈관 질환의 주요 위험인자로 반드시 적절히 조절되어야 한다. 2012년 KDIGO 임상 지침에서는 만성신질환 환자에서 생활요법 및 약물 요법에 관하여 치료 지침을 제시하였고 나이, 동반질환, 당뇨병의 유무, 만성신질환 진행의 위험도, 치료순응도 등을 고려하여 혈압 목표를 개별화할 것을 제시하였다.

혈압의 측정

적절한 혈압의 측정은 고혈압을 관리하는 데 있어 중요하다. 진료실 혈압 측정은 매 방문시마다 가끔씩 긴 시간을 두고 최소 2회 측정하는 것이 좋고, 고혈압의 처음 진단을 위해서는 최소 일주일씩의 간격을 두고 세번의 혈압 측정이 필요하다. 활동혈압측정(ambulatory blood pressure monitoring)에 의한 고혈압의 진단기준은 일중 평

균혈압이 125/80 mmHg 이상이며 주간 혈압이 135/85 mmHg 이상으로 야간 혈압은 120/75 mmHg 이상으로 정한다. 활동혈압측정은 야간 혈압강하여부 확인과 가성 고혈압 환자의 감별에 이용된다. 활동혈압측정은 표적장기 손상 예측에 더 낫다고 알려져 있으며, 야간 혈압감소(10%이상)가 없는 경우(non-dipper) 심혈관합병증의 위험이 더 높다고 알려져 있다. 만성신질환에서 non-dipper 가 더 흔하다고 보고되어, 감별에 활동혈압 측정이 이용될 수 있다.이외 최근 전자혈압계의 보급으로 자가측정혈압이 보완적으로 사용되는데 가성 고혈압의 감별, 항고혈압제의 효과 판정, 저혈압과 관련된 증상 확인에 이용될 수 있다. 아직까지 정상 자가측정혈압의 기준은 정해져 있지 않으나, 135/85 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 고려되고 있다. 자가측정혈압과 표적장기 손상 예측에 관한 연구는 부족한 편이며 너무 잦은 측정은 환자의 불안을 가져올 수 있어 피하는 것이 좋다. 가정 혈압 측정은 혈압이 안정적인 경우 주 3회, 하루 2회가 권고되며 아침에는 기상 후 1시간 이후 배뇨 이후에, 저녁에는 취침 전 안정 후에 측정하도록 하고 혈압과 맥박수를 동시에 기록하도록 한다. 아직 자가 혈압의 기준은 정해져 있지 않으나 가정 혈압의 평균이 135/85 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 고려되고 있다.

만성신질환 환자에서 고혈압의 치료

생활요법

만성신질환환자에서도 고혈압을 조절하고 심혈관 합병증을 예방하기위한 생활요법이 필요하다. 체질량지수(BMI)가 25 kg/m²이상이면 혈압상승과 관련이 있어 조절을 요하고, 과도한 알코올 섭취 또한

혈압 상승과 항고혈압제에 대한 저항성을 가져올 수 있으므로 교육이 필요하다. 운동은 혈압을 낮추고 심폐기능을 개선시키는 효과가 있다. 대부분의 만성신질환 환자에서는 나트륨 배설장애가 동반되므로 염분 섭취 제한 식이는 체액량의 감소와 혈압을 낮추는데 도움이 된다. 염분섭취 제한은 혈압 조절 뿐 아니라 신질환의 진행에도 영향을 미친다는 코흐트 연구가 발표되어 만성신질환 환자에서 꼭 필요하다고 하겠다.

혈압조절의 치료 목표

7차 JNC와 KDOQI 가이드라인에서는 만성신질환이 있는 고혈압 환자에서 목표혈압이 130/80 mmHg 이하였으나, 만성신질환 환자에서 적절한 목표 혈압에 대해서는 논란이 있어 왔다. 당뇨병 및 비당뇨성 만성신질환 환자에서 시행된 무작위 연구에서 목표 혈압 130/80 mmHg 의 효과가 입증되지 못하였다. 당뇨병신증 환자의 경우에도 과거에는 일률적으로 130/80 mmHg 이하의 혈압 조절이 권고되었으나 정상단백뇨를 보이는 환자군에서

는 효과가 입증되지 못하였고 만성신질환 환자에서 지나치게 낮은 혈압은 신장 허혈의 위험이 있고 기립성 저혈압, 뇌졸중의 합병증 위험을 증가시킬 수 있다. 또한 만성신질환 환자에서 혈압 측정 방법의 중요성도 대두되고 있다. 결론적으로 만성신질환 환자에서 혈압은 140/80 mmHg를 넘지 않도록 조절하며 목표 혈압을 일률적으로 130/80 mmHg 이하로 정한 과거의 지침들은 근거가 부족하므로 단백뇨, 신기능 감소 속도, 환자의 적응도, 동반된 심혈관 합병증 등을 고려하여 정하는 것이 현재로서는 바람직하다.

하루 소변 알부민 배출이 30 mg 을 넘는 만성신질환 환자에서 ARB나 ACE제해제를 일차적으로 고려한다. 이러한 환자군에서 ARB나 ACE억제제는 신질환의 진행을 억제하고 심혈관질환의 발생 위험을 낮추는 것으로 보인다. 당뇨병을 가진 만성신질환 환자에서도 일차적으로 ARB나 ACE억제제를 고려한다. 미세단백뇨를 보이지 않는 2형 당뇨병 환자에서의 ARB나 ACE억제제가 미세단백뇨의 발생 자체를 예방한다는 무작위 연구인

만성신질환 환자에서 고혈압 치료를 위한 생활요법

개선법	권고사항
체중조절	체질량지수 <25 kg/m ²
염분섭취제한	하루 나트륨 2g 이하로 섭취
운동	하루 30분 이상 주 5회
알코올 섭취 제한	남자는 하루 2잔, 여자는 1잔 이하

단백뇨량에 따른 만성신질환 환자 혈압 조절

소변알부민 배설량	치료약제의 시작	목표 혈압	권고 약제
< 30 mg/day	SBP >140 mmHg or DBP >90 mmHg	<140/90 mmHg	
30-300/day	SBP >130 mmHg or DBP > 80 mmHg	<130/80 mmHg	ARB/ACEI
>300mg/day	SBP >130 mmHg or DBP > 80 mmHg	<130/80 mmHg	ARB/ACEI

BENEDICT 연구 및 ROADMAP 연구에서 각각 보고된 바 있어 정상 단백뇨를 보이는 당뇨병 환자에서도 ARB나 ACE억제제를 우선적으로 고려해 볼 수 있다.

만성신질환에서 항고혈압제 투여시 추가적인 고려사항

이뇨제의 투여

이뇨제는 고혈압 치료의 중요 약물로 다른 약제와의 병용요법으로 흔히 투여된다. 이뇨제의 사용은 혈압 조절과 체액량 조절에 도움을 주지만, 만성신질환이 진행할수록 신질환 진행의 위험성으로 주의를 요하게 된다. 신기능 저하가 진행할수록 나트륨 배출에 필요한 이뇨제의 용량이 증가하게 되어 일반적으로 사구체율이 40 ml/min이하인 경우 루프 이뇨제를 권고하게 된다. 그러나 저알부민혈증이 동반된 환자에서의 저항성과 상대적으로 짧은 지속시간으로 혈압 조절을 위해서는 사구체율이 30 ml/min 이하인 경우에도 thiazide계 이뇨제를 고려하게 된다. 만성신질환 4,5단계 환자를 대상으로 한 교차연구에 의하면 thiazide 25mg이 furosemide 60mg 와 비슷한 혈압 강하 효과가 있었으며 두 이뇨제를 병합한 경우 혈압 조절 및 체액량 조절에 더 유의하였다는 보고가 있었다.

만성신질환에서 알도스테론길항제의 투여

알도스테론길항제는 심부전 환자와 저항성 고혈압에 유의한 약물이나 만성신질환에서는 급성신손상과 고칼륨혈증의 위험이 있어 주의를 요한다. 만성신질환 3기의 저항성 고혈압 환자에서도 알도스테론길항제 투여가 유의하게 혈청칼륨과 크

레아티닌을 상승시킨다는 연구가 있다. 현성 단백뇨가 동반된 만성신질환에서 알도스테론길항제의 투여는 혈압조절에 도움이 되고 단백뇨를 감소시키는 효과도 보고 되어 고려될 수 있으나, 일반적으로 혈청 칼륨이 4.6 mg/dL 이상인 경우 처방은 주의하는 것이 좋다.

항고혈압제의 야간투여

임상연구에 의하면 야간혈압감소가 없는 경우(non-dipper) 심혈관 합병증의 위험이 증가하고 이러한 현상은 만성신질환 환자에서 더 많이 발생하게 된다. 자기전 혈압약 한알 복용이 야간혈압 감소에 유의한 효과를 나타내고 심혈관위험도를 감소시킨다는 연구 결과가 보고되면서 2013년 미국 당뇨병 치료 가이드라인에서도 야간 혈압약 투여를 권유하고 있다(level A). 만성신질환 고혈압 환자를 대상으로 한 연구에서도 자기전 혈압약 복용이 야간혈압감소에도 도움이 되고 심혈관합병증의 위험율을 유의하게 감소시킨다는 결과가 보고되었다. 아직 가이드라인의 권고는 아니나 신질환 환자에서도 항고혈압제의 야간 투여는 고려하는 것이 좋고 활동혈압측정에서 non-dipper가 진단된 경우는 더욱 고려될 수 있겠다.

저항성 고혈압의 치료

이뇨제를 포함한, 작용기전이 다른 항고혈압제 3가지 이상 병용하여 충분한 용량으로 복용함에도 혈압이 140/90 mmHg 이하로 조절이 되지 않는 경우를 말한다. 저항성 고혈압의 치료는 정확한 진단과 원인 교정 및 효과적인 다제약물 치료라고 할 수 있다. 신질환 환자의 경우는 특히 체액과잉 여부를 확인하는 것이 필요하다. 가능한 치료 옵션은 원인 감별이후 이뇨제를 증량하거나 루프 이

부적절한 혈압 측정	백의 고혈압 노년층의 가성 고혈압 부적절한 커프 사용
체액 과잉	염분 과다 섭취 부적절한 이뇨제 사용 신장질환에 의한 체액과다
부적절한 약물 사용	
약물과의 상호작용	NSAID, aspirin Sympathomimetic agents Stimulants(amphetamine, methylphenidate) 스테로이드, 감초 피임약, cyclosporine, tacrolimus Erythropoietin
알코올 과다 섭취	
이차성 고혈압	

저항성 고혈압의 원인.

뇨제(loop diuretics)로 변경 또는 추가하고, 칼륨수치가 안정적이라면 알도스테론길항제를 고려해볼 수 있다. 혈관을 확장시키는 베타차단제를 사용하거나(carvediol, labetalol, nebivolol), 칼슘통로 차단제를 투여하고 있는 경우는 다른 종류의 칼슘통로 차단제를 추가를 고려한다. 혈관확장제 추가나, 하부요로증상이 있는 경우는 알파차단제도 좋은 선택이 될 수 있다.

결론

혈압은 신기능저하의 증후일 수도 있고 적절한 혈

압 조절을 신기능진행을 억제하고 심혈관 합병증 예방에 중요하다. 만성신질환 환자에서 활동혈압 측정은 야간혈압감소 여부를 확인할 수 있는 방법이 된다. 염분과 체액 축적은 고혈압 유발에 밀접한 관련이 있어 저염식은 혈압관리 뿐 아니라 신질환 진행 억제에도 도움이 될 수 있어 특히 중요하다 할 수 있다. 만성신질환의 목표혈압은 단백뇨, 신기능 감소 속도, 환자의 적응도, 동반된 심혈관 합병증 등을 고려하여 정하는 것이 바람직하며 저염식과 ACEI/ARB, 적절한 이뇨제 투여가 혈압조절에 고려되어야 한다.

■ 참고문헌

1.Segura J, Campo C, Gil P, Roldan C, Vigil L, Rodicio JL et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1616-1622.

2.Romagnani P, Remuzzi G. Renal progenitors in non-diabetic and diabetic nephropathies. Trends Endocrinol Metab 2013; 24: 13-20.

3.Wadei HM, Textor SC.The role of the kidney in regulating

- arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 602-609.
4. Patschan, O., Kuttler, B., Heemann, U., Uber, A. & Rettig, R. Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1997; 73:R175-180.
 5. Bianchi, G., Fox, U., Di Francesco, G. F., Giovanetti, A. M. & Pagetti, D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1974;47: 435-448.
 6. Udani, S., Lazich, I. & Bakris, G. L. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7: 11-2
 7. Burnier, M. Alterations of renal sodium handling in arterial hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008;10, 85-86.
 8. Guyton, A. C. Renal function curves and control of body fluids and arterial pressure. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1990 591, 107-113.
 8. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease 2012.
 9. Plantinga, L. C. et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension* 54, 47-56.
 10. Wang, C. T., Chin, S. Y. & Navar, L. G. Impairment of pressure-natriuresis and renal autoregulation in ANG II-infused hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 279, F319-F325.
 11. Chioloro, A., Maillard, M., Nussberger, J., Brunner, H. R. & Burnier, M. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36, 631-637.
 12. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22:116-122.
 13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-1419.
 14. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-2103.
 15. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the anti-proteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):999-1007.
 16. . Institute of Medicine. Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington, DC: The National Academies Press; 2013.
 17. Anderson CA, Ix JH. Sodium reduction in CKD: suggestively hazardous or intuitively advantageous? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1931-1933.
 18. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):299-308.
 19. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(1):32-37.
 20. Crespo JJ, Pineiro L, Otero A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):159-175.
 21. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension.* 2011;57(6):1069-1075.
 22. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2012;26(8):502-506.