이차성 고혈압

Review

오미경*

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 가정의학교실

Secondary Hypertension

Mi-Kyeong Oh*

Department of Family Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Hypertension is a major risk factor for the development of cardiovascular disease. The prevalence of secondary hypertension, 10% is known as a common cause of resistant hypertension. Development of diagnostic technology and the aging is likely to be increased of the prevalence. Secondary hypertension, if it is not appropriate etiologic treatment may sometimes be fatal, as well as to the proper treatment be treatable or curable hypertension. Secondary causes of hypertension include a greater prevalence of obstructive sleep apnea, renal parenchymal disease, renovascular disease and primary aldosteronism. Uncommon secondary causes include pheochromocytoma, Cushing's syndrome, hyperparathyroidism and thyroid disease. Clinical clues for secondary hypertension is onset of hypertension in persons younger than age 20 or older than age 50 without family history of hypertension, poor response to therapy, worsening of control in previously stable hypertensive patient, markedly elevated blood pressure or hypertension with severe end-organ damage, presence of abdominal bruit (renal artery stenosis), moon face and abdominal striae (Cushing's syndrome), paroxysmal headaches and palpitations (pheochromocytoma), pronounced hypokalemia due to low dose diuretic therapy (primary aldosteronism), acute renal failure or hypokalemia after initiation of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blocker (renal artery stenosis), hypercalcemia (hyperparathyroidism), snoring and daytime somnolence (obstructive sleep apnea). A combination of a good history and physical examination, astute observation, and accurate interpretation of available data usually are helpful in the diagnosis of a specific causation. This article provides an overview of the range of secondary hypertension, including key clinical features, appropriate diagnostic approach and treatment for primary physician.

Keywords: Secondary Hypertension; Etiology; Diagnosis

서론

2007년도에 국민건강영양조사 제3기(2005년) 결과¹⁾를

Received: May 20, 2010, Accepted: June 1, 2010

*Corresponding Author: Mi-Kyeong Oh

Tel: 033-610-3325

E-mail: omk@gnah.co.kr

Korean Journal of Family Medicine

Copyright © 2010 by The Korean Academy of Family Medicine

심층 분석하여 보고한 자료에 의하면 고혈압 유병률은 우리나라 30세 이상 성인의 29.4%, 40대 21.0%, 50대 43.6%, 60대 55.6%, 70대 이상 57.1%에서 나타나는 매우 흔한 질병이다. 대부분의 환자는 원인이 밝혀지지 않은 본태성 질환이므로 약물 치료 시작 전에 초기 검사인 심전도, 소변검사, 혈당, 혈청 칼륨, 크레아티닌 또는 추정 사구체 여과율과 칼슘, 공복 시 HDL 및 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 검사하면서 바로 약물 치료가 시작된다. 그러나 일부에서는 약물 치료로 혈압 조절이 잘 되지 않는 경우를 접하게 되는 데, 이런 경우에는 저항성 고혈압(resistant hypertension)이나 이차성 고혈압(secondary hypertension)을 고려해야 한다. 저항성 고혈압²⁾이란 일반적인

로 이뇨제를 포함한, 작용기전이 서로 다른 강압제를 3가지 이상 병용하여 각각의 충분한 용량을 사용하였음에도 불구하고 혈압이 140/90 mmHg 이하로 조절되지 않는 경우를 말한다. 이런 경우에는 우선적으로 약물섭취를 의사가 지시한대로 따르지 않는 환자의 순응도가 부족한 것인지, 감기약, 소염진통제, 부신피로이드, 피임제, 과도한 식염이나 알코올 섭취를 하였는지 살펴보고, 그렇지 않은 경우라면 이차성 고혈압의 가능성을 바로 의심해야 한다. 이차성 고혈압을 의심해야 할 실마리로는 20세 이하 혹은 50세 이후 연령층에서 가족력도 없고 비만하지 않는 사람으로 고혈압이 갑작스레 발생한 경우, 발생 초기부터 심한 고혈압을 보인 경우, 발생 초기부터 고혈압의 심한 합병증을 보이는 경우, 저칼륨 혈증이나 고칼슘혈증을 보인 경우, 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)나 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)를 복용한 후 급작스런 신기능이 악화된 경우, 혈압의 변동이 심한 경우, 몸통 비만과 달덩이 얼굴, 낮에 졸림이 많고 코골이가 심한 경우 등이 있다.³⁾

이차성 고혈압 유병률에 대해서 우리나라에서는 보고된 바 없으나, 일반적으로 고혈압 전문 클리닉에서는 고혈압 환자의 5-18%, 저항성 고혈압 환자의 31%에서 이차성 고혈압이 있었다고 보고하고 있으며, 진료 형태에 따라, 연령에 따라 다르게 보고되고 있다.³⁾ 4천여 명을 진료한 3차 기관에서 이차성 고혈압 유병률은 18세 이상의 성인의 10%, 60세 이상의 노인에서 17%이었고,⁴⁾ 일본에서 일반 외래진료에서 전향적으로 조사한 연구⁵⁾에서는 만성 콩팥병을 제외하고 9.1%에서 이차성 고혈압이 있었다고 한다. 이차성 고혈압의 흔한 원인으로 만성 콩팥병, 신혈관 고혈압(신동맥 협착증), 수면 무호흡증, 일차성 알도스테론증이 있고, 드문 원인으로 갈색 세포증, 쿠싱 증후군, 부갑상선 기능항진증, 갑상선 질환 등이 있는데 이들은 원인 질환을 치료할 때 어느 정도 완치가 가능하다.^{3,6)}

진단 기술의 발달로 드물지 않게 발견될 수 있는 이차성 고혈압에 대해 주요 임상적 특징과 적절한 진단적 접근과 치료에 대해 간단히 정리하고자 한다.

신성 고혈압(만성 콩팥병)

고혈압은 그 자체가 신기능 악화 원인이 되기도 하고, 신부전의 발생으로 인해 기존의 혈압이 급격히 상승하는 “닭과 달걀”의 관계이다. 신실질 질환에서 고혈압이 발생하게 되는 기전⁷⁾으로 가장 중요한 요인은 신장의 염분과 수분 배설의 감

소로 인한 나트륨 축적 및 혈액 용적 확장이다. 그 밖에도 혈관 수축 물질인 레닌-안지오텐신계의 활성화 증가, 교감신경계의 활성화 증가, endothelin 물질의 증가 등 여러 인자가 작용한다. 신질환이 있을 때 고혈압을 조절하면 할수록 신질환 악화 속도를 낮출 수 있다는 보고가 있어 왔다. 따라서 신질환이 있을 때는 130/85 mmHg으로, 만약 신부전이 있거나 단백뇨가 하루 1g 이상 있으면 더욱 엄격하게 125/75 mmHg까지 낮추도록 목표 혈압을 정해 놓고 있다. 단백뇨는 신손상의 표지자일 뿐 아니라 심혈관계 질환 발생의 예측 인자이고, 치료 효과의 표지자이므로 단백뇨를 최소화할 수 있는 항고혈압제를 선택하여야 한다. 항고혈압제제는 종류에 상관없이 혈압을 낮추는 것이 가장 중요하다. 일반적으로 단일 치료로 효과적이지 않으므로 복합 처방으로 이루어져야 한다. 일반적인 베타 차단제와 이뇨제는 혈압 감소 효과만 있을 뿐 신질환의 진행을 지연시키는 영향은 없다. 그러나 새로이 개발된 알파 베타 차단제인 carvediol과 베타 1 선택성이 가장 높은 베타 차단제인 nebivolol은 신기능 보호와 단백뇨 감소 효과를 보인다고 보고하고 있다. ACEi 또는 ARB는 신질환의 진행을 억제하고 단백뇨를 감소시키는 효과가 있으므로 신성 고혈압 환자에서는 우선적으로 추천된다. Non-dihydropyridine 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker, CCB)도 역시 신기능 보호에 기여하는 항고혈압제이지만, dihydropyridine CCB 중 amlodipine이나 nifedipine 등의 CCB는 신기능 저하나 단백뇨에 긍정적인 효과를 보이지 않으나, 새로운 CCB인 manidipine과 efonidipine은 신기능 보호 효과와 단백뇨 감소 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 만성 신질환으로 인한 고혈압은 처음부터 정도가 심하고, 고혈압으로 인한 뇌혈관 질환과 관상 동맥질환 합병증이 쉽게 발생되므로 자주 신기능 검사와 단백뇨 검사를 시행하고, 합병증 발생 유무를 확인하여야 하며, 가능한 복합처방으로 엄격히 혈압을 조절해야 한다.^{8,9)}

신혈관성 고혈압

섬유근성 이형성증으로 인한 신혈관성 고혈압의 증례: 15세 여자 환자가 학교 검진에서 혈압이 180/120 mmHg으로 발견되어 내원하였다. 환자의 이학적 검사에서 특이소견은 보이지 않았고, 총 콜레스테롤이 255 mg/dL 이외 다른 이상소견은 없었다. Captopril renal scan에 좌측 신장의 혈관 이상 소견이 보여 신혈관 조영술을 시행하였다. 좌측 신동맥의 근위부에서 85% 정도의 협착 소견이 보여 스텐트 삽입을 통한 혈관 성형술을 시행한 후 혈압이 110/70 mmHg으로 강하되었다.

죽상 경화성 신동맥 협착증으로 인한 신혈관성 고혈압의 증례: 67세 남자 환자는 흡연자로서 3년 전 고혈압을 진단받고 atenolol 50 mg, nifedipine oros 60 mg, olmesartan 20 mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg 약물 치료를 하였으나 180–200 mmHg/100 mmHg로 혈압이 조절되지 않고 creatinine 2.0 mg/dL로 상승된 상태로 전원되었다. 이차성 고혈압을 배제하기 위해 여러 가지 검사를 시행하는 과정에서 컴퓨터 단층 복부 혈관조영술에서 우측 신동맥에 90% 이상의 혈관 협착소견이 보였고, 심근 Thallium 핵의학 단층 촬영에서 이상 소견이 보였다. 우측 신동맥의 근위부와 2개의 관상 동맥에 스텐트 삽입을 하는 혈관 성형술 시행한 후 환자의 혈압은 잘 조절되었다.

신혈관성 고혈압이란 신동맥 혹은 그 분지의 협착에 의해서 발생하는 고혈압을 말하며 협착부위를 치료하면 잠재적으로 완치가 가능한 고혈압이다. 이 질환은 진단이 쉽지 않고 흔히 놓칠 수 있는 질환 중의 하나로 최근 관상 동맥 질환이나 말초 혈관 질환으로 혈관 조영술을 많이 시행하면서 우연히 신혈관 협착을 발견되고 있다. 원인 질환으로 현재 약 80–90%가 죽상 경화성 신동맥 협착증(atherosclerotic renal artery stenosis)에 기인한 것이고, 약 10%가 섬유근성 이형증(fibromuscular dysplasia)에 의한 것이다. 우리나라에서는 Takayasu 동맥염에 의한 경우도 종종 보고되고 있다. 죽상 경화성 신동맥 협착증은 60세 이상에서 흡연과 당뇨병, 이상 지질혈증, 심부전, 다른 뇌혈관, 관상동맥 혈관, 말초 혈관에 동맥 경화성 협착이 있을 때 많이 발생한다.¹⁰⁾ 주로 발생 부위는 신동맥의 근위부 1/3이다. 섬유근성 이형증은 젊은 층에서 발생하며 혈관조영술에서 전형적인 염주알 형태를 보인다.¹¹⁾ Takayasu 동맥염은 젊은 여성에서 보는 드문 질환으로 대동맥과 신동맥의 협착을 유발할 수 있고, 전층 동맥염을 유발하여 치명적인 경과를 밟는다.

임상 증상이 본태성 고혈압과 감별할 수 있는 특이한 소견은 없으나 신혈관성 고혈압을 시사하는 소견을 들자면 설명되지 않은 신부전의 소견을 보인 경우, 복부의 잡음이 상복부 또는 측복부에서 청진된 경우, 설명되지 않은 혈청 칼륨치가 3.4 mEq/dL 이하인 경우, 20세 이하 또는 50세 이상에서 갑자기 발병된 중등도 이상의 고혈압을 보인 경우, 뇌혈관, 관상동맥 혈관, 말초 혈관 등에 혈관 폐색의 증거가 있는 환자에서 혈압이 105 mmHg 이상으로 높은 경우, 양쪽 신장의 크기에 차이가 있으면서 중등도 이상의 고혈압을 보인 경우, 안저 검사상 grade III 이상의 소견을 보이는 가속성 혹은 악성 고혈압을 보이는 경우, ACEi 제제를 복용한 후 갑작스런 신기능 악화를 보이는 경우 등이 있다. 진단적 방법으로 비교적 간편하고 값

이 비싸지 않은 말초 혈장 레닌 활성도 검사가 있으나 예민도와 특이도가 낮아 선별검사로 부적절하며, captopril 레닌 검사는 ACEi 제제를 투여한 후 혈중 레닌 증가를 보는 검사로 아직까지 선별검사로서의 충분한 결과가 보이지 않는다. 일찍이 선별 검사 방법으로 많이 사용하였던 captopril renal scan은 신기능이 떨어진 환자나 양측성 신혈류 감소를 보인 환자에서 정확도가 떨어지고 고식적인 혈관 조영술과 비교하여 보았을 때도 예민도가 낮아 최근 들어서는 선별검사로 추천되지 않는다. 도플러 초음파 검사(duplex doppler imaging)는 비교적 예민도와 특이도가 좋으나 검사 기법상 검사자에 따라 60%에서 80–90%까지 다양한 진단율을 보이고, 약 40%에서의 환자에서는 비만과 장내 가스 등으로 신동맥을 관찰하지 못하는 제한점이 있다. 매우 유용한 진단법으로 컴퓨터 단층촬영 혈관 조영술은 자기공명 혈관 조영술과 거의 비슷한 예민도와 특이도를 갖고 있다. 그러나 신기능이 저하되어 있는 고령 환자에서의 사용에는 제한점이 있고 원위부 신동맥과 부속 동맥 협착 진단에는 약점이 있다. 자기공명 혈관 조영술 역시 비침습적으로 동맥을 조절할 수 있는 좋은 검사 방법이나 값이 비싸고, gadolinium을 사용해서 신혈관을 관찰하므로 섬유화 피부 병증(fibrosing dermopathy)이 발생하는 경우가 보고되고 있어 신부전 환자에서 사용 시 주의를 요한다. 현재까지 가장 표준적인 검사법은 신동맥 조영술이다. 이 방법은 가장 정확도가 높으며, 조영술을 하면서 협착 부위에서 혈액을 채취하거나 협착부의 전후 압력 차를 측정하여 협착의 기능적 중요성을 알아낼 수 있고, 동시에 혈관 성형술을 시행하거나 스텐트를 삽입할 수 있는 장점이 있다.¹²⁾

신혈관성 고혈압의 치료는 죽상 경화성 신혈관 협착의 경우는 혈압 강하제를 비롯한 aspirin, statin과 당뇨병 치료, 금연, 비만 조절 등을 우선적으로 시행하고, 중재적 시술인 경피적 신동맥 성형술 및 스텐트 삽입술과 수술적 요법으로 혈관 재건술을 통해 혈관 협착 부위를 해결해야 한다. 신혈관성 고혈압의 치료는 원인에 상관없이 시술이나 수술을 통해 혈관 재형성(revascularization)하는 방법이 가장 좋으나 혈압 강하제를 사용하여 급격한 신기능 악화 소견을 보이지 않으면서 여러 합병된 질병으로 혹은 중재적 시술 합병증의 경험으로 수술을 시행할 수 없는 환자의 경우라면 ACEi 혹은 ARB 제제를 사용하여 혈압을 정상화하도록 한다. 그러나 양측 신동맥 협착증이 있을 때는 오히려 신기능을 악화될 수 있으므로 적은 용량에서 시작하여 3–5일 후 혈청 크레아티닌과 칼륨 농도를 측정하면서 사용해야 한다.^{12,13)}

일차 알도스테론증

알도스테론 분비 선종으로 인한 증례: 49세 여자 환자는 10년 전부터 고혈압과 심방세동, 좌심실 비대가 있어 개인병원에서 치료 중에 있었다. 환자의 내원 당시 혈압은 170/110 mmHg이고, Na/K=139.9/2.8 mEq/dL이었다. 일차 알도스테론증이 의심되어 측정한 알도스테론 수치(plasma aldosterone concentration, PAC)는 455 pg/dL, 혈중 레닌 수치(plasma renin activity, PRA)는 0.10 ng/mL/h 이하였고, 부신 피질 컴퓨터 단층촬영에서 1.5 cm 크기의 선종이 발견되었다. 부신 정맥 혈액을 채취하여 양측 부신에서 알도스테론 농도 검사를 한 결과 편측성으로 확인되었으나 개인 사정으로 수술하지 않고 spironolactone과 aspirin, atenolol, olmesartan으로 혈압을 조절하고 있게 되었다. 최근 시행한 Na/K=137/3.8 mEq/dL이었다.

부신 비후증으로 인한 알도스테론증의 증례: 78세 여자 환자는 10여 년 전 고혈압을 진단을 받고 felodipine 5 mg으로 조절 중에 있었다. 허리 통증으로 입원하여 시행한 Na/K의 농도가 145/2.9 mEq/dL이었고, 내원 1년 전에 시행했던 Na/K의 농도도 142/3.1 mEq/dL이었다. 일차 알도스테론증이 의심되어 전해질을 정맥 주사로 교정한 후 측정된 PAC는 46 pg/dL, PRA는 0.10 ng/mL/h 이하로 측정되었고, 부신 피질 컴퓨터 단층촬영에서 이상 소견은 보이지 않았다. 2주 후 재차 시행한 PAC와 PRA는 각각 128 pg/dL, 0.53 ng/mL/h이었다. 환자에게 확진을 위한 검사를 권유하였으나 입원 중 나타나는 치매와 더불어 나타난 섬망 증상으로 서둘러 퇴원하였다. 항고혈압제로 spironolactone 50 mg, felodipine 5 mg 사용 후 혈압은 120/70 mmHg 정도로 조절이 잘 되었으며, Na/K의 농도도 142/4.4 mEq/dL로 회복되었다.

일차 알도스테론증¹⁴⁾은 1955년 Conn이 부신 피질 종양으로부터 처음 보고한 이래, 최근 약 8.8%의 유병률을 보이는 매우 흔한 이차성 고혈압으로 보고되고 있다. 최근 일반적인 고혈압 환자의 5-10%, 심한 혹은 저항성 고혈압 환자의 20%에서 일차 알도스테론 혈증의 유병을 보인다고 보고하고 있다.¹⁵⁾ 알도스테론 과다 분비 상태는 혈압 상승 이외에도 체내 산화 스트레스를 증가시키고, 심근 재형성에 악영향을 미치며, 좌심실 비대와 섬유화를 증가, 좌심실 이완부전 등 심혈관계 합병증을 더 많이 발생시킨다.¹⁵⁾

일차 알도스테론증의 원인으로는 알도스테론 분비 선종(alosterone producing adenoma) 35%, 양측성 원인 불명의 부신 비후증(bilateral idiopathic adrenal hyperplasia) 60%, 일차성 일측성 부신 비후증(primary unilateral adrenal hyperplasia) 2%와 소수의 부신 암종(carcinoma), 부신 외 종양, 가족상 알도스테론혈

증 등이 있다.¹⁶⁾ 진단은 우선적으로 선별 검사를 시행하고, 선택 검사에서 이상이 있으면 확진 검사를 시행한다. 모든 고혈압 환자에게 선별검사를 시행하는 것은 권유되지 않으며, 다음과 같은 경우는 시행하는 것이 좋다. 첫째, 이뇨제 사용 유무에 관계없이 설명되지 않은 저칼륨 혈증(<3.5 mEq/dL, 이뇨제 사용한 경우는 <3.1 mEq/dL), 둘째, 160/100 mmHg 이상의 저항성 고혈압이 있을 때, 셋째, 청소년기 고혈압이 있거나 50세 미만에서 뇌졸중이 발생되었을 때, 넷째, 우연히 부신 종양이 발견되었을 때(incidentaloma), 다섯째, 혈압의 정도에 비해 표적 장기 손상 및 심장 기능 이상이 심하게 생겼을 때이다.

선별 검사로서 혈중 PAC와 혈중 PRA를 측정하여 PAC/PRA (ARR) 비율(단위: ng/dL/ng/mL/h)을 구하는데, 일반적으로 20-50을 기준으로 잡고 있지만 선별 기준으로 30 이상을 권장한다.¹⁷⁾ 만약 ARR이 30 이상이고, PAC가 20 ng/dL 이상이면 예민도 90%, 특이도 91%로 알도스테론혈증을 진단할 수 있다. 하지만 알도스테론 증가가 없이 비율만 증가되어 있으면 저레닌 본태성 고혈압의 가능성이 높다. PAC와 PRA를 측정할 때는 먼저 혈중 칼륨 농도를 정상으로 조절을 한 후에 측정하여야 하며, 영향을 주는 약물로 베타 차단제와 이뇨제는 2주 전에 중단하여야 하고, spironolactone 역시 6주 전에 중단하여야 하며, ACEi와 ARB도 2주 전에 중단하여야 한다. 알파 차단제와 지속성 칼슘 길항제는 거의 영향을 미치지 않지만 속효성 칼슘 길항제는 알도스테론 분비를 억제할 수 있다.

확진을 위한 검사¹⁵⁾로 경구 나트륨 부하검사, 생리식염수 정주 검사, 플루드로코티손 억제 검사가 있는데, 가장 특이도가 높은 플루드로코티손 억제 검사는 입원을 필요로 하고 고칼륨 혈증이 발생할 수 있어 주의가 필요하므로 유용하지 않고 현재는 생리식염수 정주 검사가 널리 사용되고 있다. 방법은 금식 누운 상태에서 0.9% 생리식염수 2L을 4시간에 걸쳐서 정맥 주사 후 정맥혈을 채취하여 혈장 알도스테론 농도가 10 ng/dL 이상이면 양성, 5 ng/dL 미만이면 음성, 5-10 ng/dL 사이면 경계성이라 판정한다.

일차 알도스테론혈증을 진단한 후에는 알도스테론 생성 선종인지 양측성 부신 비후증인지 아형을 감별하여 수술적 치료 시행 여부를 결정한다. 주로 고해상도의 컴퓨터 단층촬영으로 확인하고, 부신 정맥 혈액을 채취하여 양측 부신에서 알도스테론 농도 검사를 함으로써 양측성인지 편측성인지 재차 확인한다.

치료로 1 cm 이상의 일측성 부신 선종이 있거나 부신 정맥 검사에서 편측적 비후증으로 나타나면 복강경 수술을 통해 제거할 수 있다. 수술로 약 40-70%에서 정상적인 혈압을 유지할 수 있으며 수술은 반드시 혈압과 칼륨수치를 교정한 다음

에 시행한다. 수술을 시행하지 않은 경우는 약물요법을 시도 하며 spiroinolactone가 일차 선택약제이다. 처음에는 저용량 (12.5 mg/day)에서 시작하여 점차 증량하여 8시간 간격으로 25–100 mg까지 사용한다. 혈압과 저칼륨혈증이 조절되면 점차 감량하여 하루 50 mg 정도로 유지한다. Spiroinolactone에 부작용이 있을 때는 알도스테롤 수용체 길항제인 eplerenone를 사용하여 혈압과 고칼륨혈증을 조절한다.¹⁵⁾

갈색 세포종

증례 1: 58세 남자 환자가 갑작스런 두통과 심계항진, 안면 홍조가 생기면서 힘이 쏙 빠져나가는 느낌을 간헐적으로 호소하였다. 여러 차례 뇌 단층 촬영, 홀터 모니터링, 심장 초음파 검사를 해보았으나 이상 소견은 없었다. 다만 가끔씩 두통이 생길 때 혈압이 180/100 mmHg으로 올라간 경험이 있었고, 병원에 내원하여 혈압을 재보면 120/70 mmHg으로 정상이었다. 복부 초음파상 부신 부위에 직경 8 cm 크기의 덩어리가 발견되었고, 임상 증상을 함께 고려하여 보았을 때 갈색세포종을 의심하게 되었다. 그리하여 시행한 소변 24시간 metanephrine 5.8 mg/day (정상 기준치, 1.3 mg/day 이하), 24시간 소변 VMA 30 mg/day (정상 기준치, 8 mg/day 이하), 혈중 epinephrine 274 mg/mL, norepinephrine 687 mg/mL으로 상승소견을 보였다. 환자는 갈색 세포종 절제 수술을 받은 후 증상은 소실되었고, 혈압은 정상으로 되었다.

증례 2: BMI 34 kg/M² 비만한 60세 남자 환자는 5년 전부터 고혈압, 통풍으로 약물치료를 받고 있었다. 환자는 정기 건강 검진으로 시행한 복부 초음파 검사에서 3.9 cm 크기의 부신 종양이 우연히 발견되었다. 환자는 평소 어떠한 불편감도 없이 지냈다고 한다. 24시간 소변 metanephrine 1.4 mg/day, 24시간 소변 VMA 8.1 mg/day, 24시간 소변 epinephrine 19.6 μ/day (정상 기준치, 20 μ/day 이하), norepinephrine 128.1 μ/day (정상 기준치, 80 μ/day 이하), 혈중 epinephrine 0.061 ng/mL (정상 기준치, 0.3 ng/mL 이하), norepinephrine 0.329 ng/mL (정상 기준치, 0.9 ng/mL 이하)로 카테콜아민과 그 대사물의 농도는 약간의 상승된 소견을 보였다. 부신 컴퓨터 촬영과 ¹²³Iodine-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 스캔을 시행하여 다른 부위에 이상이 없다는 것을 확인하였다. 환자는 알파차단제를 2주간 복용한 후 복강경을 통한 선종 제거술을 받았으며, 그 후 약물 치료 없이 혈압은 정상화되었다.

갈색세포종¹⁷⁾은 고혈압 환자의 1,000명 중 1–2명 정도에서 발생하는 흔하지 않은 질환이나, 약 15–20%는 유전적인 성

향을 띠고, 수술적 치료로 완치가 가능하나, 적절한 진단과 치료가 이루어지지 못했을 경우에는 심각한 합병증으로 사망할 수 있는 질환이다. 성인의 약 80–90%가 편측성 단독 부신 수질에서 발생하나 10%는 양측성이고, 10%는 부신 외 부위에서도 존재한다. 부신 외 크롬친화세포가 있는 어느 곳에서나 갈색 세포종이 생길 수 있으며, 특히 경부와 머리 부위에서 발생하는 경우가 많으며, 이를 부신경절종(paraganglioma)이라 한다. 단독 갈색 세포종 병변의 경우는 우측에서 호발하며, 3 kg 정도로 큰 경우도 있으나 대부분은 100 g 이하이고, 직경은 10 cm 이하이며, 혈관이 잘 발달되어 있고, 10%정도에서 악성일 수도 있다.

임상 증상¹⁸⁾은 다양하게 나타난다. 약 절반의 환자에서는 발작성 고혈압과 함께 두통, 심계항진, 발한 등의 특징적인 증상이 나타나며, 나머지 반수에서는 지속적인 고혈압만이 관찰되는데, 이 경우에도 혈압 강하제에 잘 반응하지 않거나 치료에도 불구하고 오히려 혈압이 증가하는 특징을 나타낸다. 다른 증후로 갑작스레 창백해지고, 기립성 저혈압, 시력감소, 맥반 부종, 체중 감소, 다음, 다뇨, 변비, 적혈구 침강 속도 증가, 고혈당증, 정신과적 증후, 백혈구 증가증, 확장형 심근병, 조혈인자(erythropoietin)의 과생성으로 인한 이차적 적혈구 증가증 등을 보인다. 그러나 아무런 증상 없는 경우도 15%나 되며, 우연히 발견되는 부신 우연종 중 약 10% (1.5–23%) 정도에서 갈색세포종이 있는 것으로 밝혀졌다.

진단^{17,18)}은 소변이나 혈장내 증가된 카테콜라민 또는 그 대사물을 생화학적으로 측정하고 영상을 통하여 위치를 확인한다. 갈색 세포종을 의심하는 증상과 함께 저항성 고혈압, 실신(spell), 갈색 세포종 가족력, MEN2 가족력, 부신 우연종 등이 있으면, 생화학적으로 예민도와 특이도가 높은 24시간 소변 카테콜라민(catecholamine)과 메타네프린(metanephrines)을 우선적으로 시행한다. 또한 임상적으로 강력히 의심되면 예민도가 높은 혈청 메타네프린(plasma free metanephrine)과 소변 분획 메타네프린(fractionated urin metanephrine)을 간편하게 시행할 수 있으나 아직까지 우리나라에서 사용되고 있지 않다. 생화학적 진단을 위해서 가능한 다른 약물을 끊어야 하며 특히, 삼환계 우울제와 레보도파, 라베탈롤, 교감신경 흥분제, 다른 정신과 약물을 2주정도 끊어야 한다. 위의 검사 결과가 불분명할 경우에는 펜톨라민(phenolamine) 검사, 글루카곤(glucagon) 검사, 클로니딘(clonidine) 억제 검사 등을 시행한다.

갈색 세포종과 부신경절종의 위치를 확인하기 위해 컴퓨터 단층 촬영과 자기 공명 영상을 시행한다. 부신 외 갈색 세포종이나 부신경절종을 진단하고자 할 때는 자기 공명 영상이

보다 우수하다. 또한 ^{123}I -MIBG 스캔은 부신 외 발생하는 갈색 세포종을 발견하거나 전이를 찾고, 수술 후 잔존 혹은 재발하고 있는 종양을 찾는 데 특히 유용하다.

궁극적인 치료는 종양의 완전 절제이다. 수술 전 전처치는 안전한 수술을 위해 꼭 필요하다. 이때 주로 알파차단제 phenoxybenzamine를 10-14일 정도 사용하여야 한다. 갈색세포종의 약 10%는 악성 종양이며 주로 뼈와 간, 폐, 림파절로 전이된다. 이 또한 가능한 모든 종양을 제거하는 것이 치료원칙이다.

기타 다른 질환에 의해 발생한 이차성 고혈압

1. 원발성 부갑상선기능항진증

증례: 43세 환자는 10년 전 고혈압과 5년 전 당뇨병 치료를 받고 있었다. 5년 전 요로 결석이 생겨 초음파 쇄석술을 받은 적이 있었고, 자주 기운이 없고 만성 피로감을 느껴 내원하였다. 생화학적 검사에서 calcium/phosphorous=12.2/2.6 mg/dL의 소견을 보여 intact PTH를 측정한 결과 242 pg/mL로 증가된 부갑상선 호르몬 수치였다. 부갑상선 핵의학 동위원소 촬영에 우측 하엽에 결절이 발견되었고, 이를 수술적 제거로 치료하였다. 조직검사 결과는 부갑상선 선종으로 확인되었으며 수술 후 시행한 calcium/phosphorous는 8.9/4.4 mg/dL로 정상으로 돌아왔지만, 혈압이 140/100 mmHg으로 계속 높아 항고혈압 약물을 복용하고 있다.

원발성 부갑상선 기능 항진증의 발생률은 서구에서 500-1,000명당 1명이고, 남자보다 여자에서 다소 많이 발생한다고 알려졌으며, 한국인에서의 발생률은 아직 보고된 바가 없다. 전체 고혈압환자의 약 1%에서 원발성 부갑상선 기능 항진증을 차지하고, 원발성 부갑상선 기능 항진증 환자의 10-60%에서 고혈압을 보인다. 혈압의 정도는 높지 않은 편이나 'non dipper'의 형태를 보이고,¹⁹⁾ 칼슘 농도와 비례하여 혈압이 상승된다. 고혈압의 발생 기전은 정확하지 않지만 저마그네슘혈증, 레닌-알도스테론 상승, 혈관 수축에 의한다고 설명되어지고 있다. 치료 후에 완전히 정상 혈압을 돌아오지 않은 경우도 있고, 완치될 가능성이 있다.²⁰⁾ 예전에는 원발성 부갑상선 기능항진증의 임상 증상으로 요로결석, 대사성 골질환, 고칼슘혈증 등이 주로 알려졌지만, 최근에는 고혈압 뿐 아니라 좌심실 비대, 이완기 심부전, 혈관 탄력성 감소, 부정맥, 혈관 및 대동맥 판막의 석회화 등으로 심혈관 질환 발생률 및 사망률이 높아진다고 보고되고 있어 앞으로 더욱 주목을 받게 될 것이

다.²¹⁾ 이 질환은 대부분 특별한 증상 없이 우연히 시행한 혈액 생화학 검사에서 높은 칼슘 농도에 의해 발견된다. 진단에 가장 특이적인 검사는 부갑상선호르몬의 측정이다. 고칼슘혈증이 있으면서 부갑상선호르몬이 증가되어 있으면 거의 원발성 부갑상선 기능 항진증이다. 원발성 부갑상선 기능 항진증의 80-85%는 선종, 15-20%는 비후증(hyperplasia), 4-5%는 다발성 내분비선종, 1%는 암에 기인한다. 형태학적 진단을 위해 부갑상선 핵의학 동위원소 촬영(^{99m}Tc sestamibi scan)과 초음파를 시행하며, 만약 결절이 확인되면 적응증에 따라 수술을 시행한다. 고혈압의 치료로 thiazide계 이뇨제를 사용하면 소변으로의 칼슘 배설을 억제하여 고칼슘혈증을 악화시키므로 피하는 것이 바람직하다.

2. 쿠싱 증후군

우리나라에서 쿠싱 증후군(cushing's syndrome)의 가장 흔한 원인은 외인성으로 외부에서 glucocorticoid 투여로 인한 것이다. 내인성 스테로이드 과잉 생산으로 인한 쿠싱 증후군 성인 환자의 약 80%에서 고혈압이 동반되고, 외인성 쿠싱 증후군 환자의 약 20%에서 고혈압이 발생되며, 혈압은 스테로이드 양에 따라 비례하여 높아진다. 혈압이 상승하는 원인은 주로 신장에서 나트륨 재흡수 증가 및 혈장량의 증가로 일어나며, 레닌 기질의 합성 및 안지오텐신 I 수용체의 발현을 자극하여 말초 혈관의 저항성이 증가와 함께 혈관 수축제에 대한 반응성이 증가되기 때문이다. 쿠싱 증후군이 있는 환자들은 혈압의 일중 변화가 둔화되며 'non dipper'의 형태를 보이고, 일반인보다 고혈압, 내당능 장애, 고지혈증 등의 문제가 복합적으로 작용하여 심혈관 질환으로 인한 사망률이 4-5배 증가한다.

진단은 모든 환자들이 임상적으로 몸통 비만, 달덩이 얼굴(moon face), 다혈색(plethora) 혹은 적색선(purple striae), 다모증, 얇은 피부, 근무력, 골다공증 등의 증상이 뚜렷함으로 쿠싱 증후군을 쉽게 의심할 수 있다. 만약 의심이 되면 자정 혈청 cortisol 수치, 24시간 소변 free cortisol 수치, 저용량 overnight dexamethasone 억제 검사 등으로 선별검사를 시행한다. 치료는 증가된 스테로이드의 양이 줄어들면 저절로 혈압이 낮아지므로 가능한 원인적 치료를 하고, 항고혈압제로는 이뇨제와 ACEi 혹은 ARB제가 추천된다.²²⁾

3. 갑상선 질환

갑상선 호르몬은 카테콜아민과 구조적으로 관련되어 있어 베타 수용체를 통하여 교감신경계에 영향을 미치며, 안지오텐시노겐의 간접 합성을 증가시켜 레닌-안지오텐신계를 통하여 혈압을 변화시킨다.

갑상선 기능 항진증의 20~30%에서는 수축기 고혈압이 나타난다. 갑상선 기능이 항진되면 레닌 분비가 증가되고, 나트륨 재흡수가 증가되므로 심박출량의 증가와 말초 혈관저항의 감소된다. 따라서 수축기 혈압은 올라가고 확장기 혈압은 낮아지는 증가된 맥압 소견을 보인다. 연령층이 높아질수록 혈압과 맥박은 높게 나타나고 야간에도 계속 혈압이 상승되어 있는 형태를 띠며, 심방 세동, 폐 고혈압, 좌심실 비대, 심부전을 잘 일으킨다. 이때 베타 차단제를 사용하면 혈역동학적 변화를 호전시킬 수 있다.²³⁾

갑상선 기능 저하증은 70세 이상 나이드는 여성에서 갑자기 발생하는 이차성 고혈압의 원인이 될 수 있다. 이때 나타나는 확장기 고혈압은 말초혈관 저항의 증가와 심박출량의 감소로 기인하며 치료는 갑상선 호르몬 보충 요법만으로도 혈압을 낮출 수 있다.²⁴⁾

4. 수면 무호흡증

수면 무호흡증(sleep apnea)의 정의는 호흡을 통한 공기 흐름의 단절이 10초 이상 지속되면서 산소 포화도가 4% 이상 감소되는 것을 말한다. 수면 무호흡증이 있는 경우는 없는 경우에 비해 고혈압 발생률이 3배 이상 높은 것으로 나타났다. JNC 7 보고서에 의하면 수면 무호흡증은 고혈압 발생의 독립적인 위험인자이고, 수면 무호흡증 환자의 약 50%에서 고혈압이 동반되어 있으며, 고혈압 환자의 약 30%, 저항성 고혈압 환자의 83%에서 수면 무호흡증이 동반되어 있다고 한다.²⁵⁾ 특히 야간 혈압 강하가 없는 'non dipper' 형태를 보여 심혈관계 합병증의 위험도가 증가된다. 수면 무호흡증이 고혈압을 유발시키는 기전은 야간 고감신경계 활성화에 따른 혈압 상승, 반복적인 저산소증, 레닌-안지오텐신계 활성화, chemoreceptor 자극, 내피세포 기능 부전, endothelin 등의 혈관 수축 물질 분비, 활성 산소계 활성화 등이 연관되어 있다.²⁶⁾ 따라서 60세 미만의 비만한 고혈압 환자에서 약물로 조절이 되지 않으면 수면 무호흡증을 한번쯤 고려해야 한다. 치료는 항고혈압제와 더불어 수면 무호흡증에 대한 치료로 체중 감량, 과한 음주와 흡연을 삼가고, 가능한 옆으로 눕거나 엎드린 자세를 취하면서 취침 전 술이나 안정제 복용은 금한다. 가장 좋은 치료 방법은 코 속에 지속적인 압력을 주는 방법인 지속적인 양압 호흡기(continuous positive airway pressure)이다. 혈압이 조절되더라도 수면 무호흡증 자체는 좌심실 비대, 심방 확장, 우심실 기능 부전, 심혈관 질환 사망률 증가 등을 일으킬 수 있는 위험인자로 알려져 있다.

요약

이차성 고혈압의 유병률이 10% 내외로 알려져 있지만 저항성 고혈압의 흔한 원인이고, 진단 기술의 발달과 고령화로 그 유병률은 증가 될 가능성이 있는 질환이다. 이차성 고혈압은 약물치료로 혈압이 잘 조절이 되지 않고, 초기부터 심혈관계 합병증이 동반된 경우가 많으며, 적절한 원인적 치료를 하지 않은 경우 치명적인 경우도 발생할 수 있을 뿐 아니라, 적절한 치료로 혈압이 치료될 수도 있다. 이차성 고혈압의 흔한 원인으로는 만성 콩팥병, 신혈관 고혈압(신동맥 협착증), 수면 무호흡증, 일차성 알도스테론증이 있고, 드문 원인이지만 원인 질환 치료시 완치가 가능한 갈색 세포증, 쿠싱 증후군, 부갑상선 기능 항진증, 갑상선 질환 등이 있다. 임상적으로 고혈압 가족력이 없고 비만하지 않는 20세 이하 혹은 50세 이후에 고혈압이 갑작스레 발생한 경우, 발생 초기부터 심한 고혈압을 보인 경우, 발생 초기부터 고혈압의 심한 합병증을 보이는 경우, 저칼륨 혈증이나 고칼슘 혈증을 보인 경우, ACEi나 ARC를 복용한 후 급작스런 신기능이 악화된 경우, 혈압의 변동이 심한 경우, 몸통 비만과 달덩이 얼굴, 낮에 졸림이 많고 코골이가 심한 경우 등이 있는 경우는 이차성 고혈압을 의심해야 한다. 자세한 문진과 정확한 진찰, 세밀한 검사 결과의 해석은 이차성 고혈압의 원인을 찾는 데 도움을 줄 것이다. 이차성 고혈압의 원인 질환에 대한 임상적 특징과 진단적 접근, 치료에 대해 정리하였다.

중심단어: 이차성 고혈압; 원인; 진단

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (KHANES III): health check-up part. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2005 [cited 2010 Mar 10]. Available from: <http://knhanes.cdc.go.kr/>.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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;51:1403-19.
3. Taler SJ. Secondary causes of hypertension. Prim Care 2008;35: 489-500.

4. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12:609-15.
5. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
6. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
7. Sica DA. The kidney and hypertension: causes and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:541-8.
8. Chanda R, Fenves AZ. Hypertension in patients with chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:329-36.
9. Ruzicka M, Burns KD, Culleton B, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. Treatment of hypertension in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2007;23:595-601.
10. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009;27:1333-40.
11. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-71.
12. Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:522-33.
13. Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93:717-32.
14. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008;26:613-21.
15. Gaddam KK, Pimenta E, Husain S, Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2009;34:51-84.
16. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-18.
17. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:534-40.
18. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:309-20.
19. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 2005;19:901-6.
20. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146:1042-7.
21. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:925-31.
22. Magiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:467-82.
23. Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:596-9.
24. Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988;11:78-83.
25. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J* 2009;73:1363-70.
26. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pepin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens* 2009;23:431-43.

임상퀴즈

이차성 고혈압

다음 임상 퀴즈에 응답해서 60% 이상 득점하시는 회원에게는 대한가정의학회 학술회원 평점 4점을 드립니다. 임상 퀴즈에 답하셔서 응답지를 대한가정의학회 사무처로 보내주십시오. 정답은 다음 호에 게재됩니다(팩스: 3210-1538, E-mail: kafm@kafm.or.kr).

1. 경구용 혈당 강하제로 당뇨병으로 치료받고 비만한 55세 남자 환자가 3가지 이상의 항고혈압제를 사용하여도 180/100 mm Hg로 혈압 조절되지 않고 있다. 이 때 취해야 할 조치로 가장 적합한 것은?

- 가) 인슐린 치료로 바꾼다.
- 나) 식욕 억제제를 투여한다.
- 다) 스테로이드 약물을 투여한다.
- 라) 이차성 고혈압이 발생하였는지 검사한다.
- 마) 항고혈압제와 경구용 혈당 강하제의 용량을 동시에 상향 조절한다.

2. 16세 여자 고등학생이 학교 검진에서 발견된 고혈압으로 내원하였다. 환자의 혈압은 180/110 mmHg이었고, 정상 체중이었고, 복용중인 약물은 없었다고 한다. 기본 임상적 검사상 특이소견은 관찰되지 않았다. 이 환자에게 시행하여야 할 선별검사로 가장 적합한 것은?

- 가) 복부 초음파
- 나) Captopril renal scan
- 다) TSH and Free T4
- 라) 컴퓨터 단층 복부 혈관 조영술
- 마) 24시간 소변 cortisol와 ACTH 검사

3. 65세 폐기종과 당뇨병이 있는 남자 환자가 10년 전 고혈압을 진단 받고 약물 치료 중에 있었다. 최근 혈압 상승되어 기존의 약물에 ARB 약물을 추가 하였다. 2일 후 환자의 혈액 검사에서 creatinine이 1.4 mg/dL에서 3.4 mg/dL로 상승하였다. 이 환자에게 추측되는 질환은?

- 가) 동맥 경화성 신동맥 협착증
- 나) 부신 피질 선종
- 다) 심부전
- 라) 당뇨병성 신증
- 마) 불현성 갑상선 기능 저하증

4. 건강 검진에서 고혈압을 진단받고 치료하고자 50세 남자 환자가 내원하였다. 환자의 흉부 X선 촬영상 심장 비대소견이 보였고, Na/K의 농도가 142/2.4 mEq/dL이었다. 환자는 그 동안 약물 복용력은 없었다. 이 환자에게 다음 시행하여야 할 검사로 적합한 것은?

가) 복부 초음파 검사

나) 혈중 칼슘과 intact PTH 검사

다) 24시간 소변 cortisol와 ACTH 검사

라) 컴퓨터 단층 복부 혈관 조영술

마) 혈중 알도스테론과 혈중 레닌 검사

..... 절 취 선

제31권 6호 응답지 (이차성 고혈압)

의사면허번호		전문의 번호		소속 지회	
성명		연락처(전화)		연락처(E-mail)	
퀴즈 번호	1.	가)	나)	다)	라) 마)
	2.	가)	나)	다)	라) 마)
	3.	가)	나)	다)	라) 마)
	4.	가)	나)	다)	라) 마)