【목 차】

■종 설■

본태성 고혈압에서 미세알부민뇨 — 방병기 · 1

■원 저■

1. 본태성 고혈압에서 염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®)의 유효성 및 안전성: 제3상 다기관 임상시험 — 배종화, 손일석, 강흥선, 조정휘, 강재헌, 김성원, 이선영, 양윤준, 김영식, 선우성 · 11
2. 구리 지역에서 조사한 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률 — 홍철호, 김순길, 홍택원, 이 제, 신진호, 이재웅, 김경수, 김정현, 임헌길, 이방헌 · 27
3. 본태성 고혈압 환자에서 Cilnidipine (Cinalong®)의 유효성 및 안정성 평가 — 홍영준, 정명호, 김 청, 이경옥, 임상춘, 임지현, 박형욱, 김한균, 박옥영, 박우석, 김주한, 김 원, 안영근, 조정관, 박종춘, 강정채 · 37
4. 야간 혈압 변동과 좌심실 질량, 이완기 기능 및 QT간격과의 관계 — 김수중, 이병호, 손일석, 강흥선, 조정휘, 김권삼, 송정상, 배종화 · 49
5. 보건소와 종합병원을 이용하는 고혈압환자의 건강행태 비교 — 권경희, 권윤형, 이태용 · 57

■강 의■

1. 혈관노화와 수축기 고혈압의 발생 — 김철호 · 69
2. 혈관의 평가 방법으로 어떤 것이 좋은가? — 박정배 · 73
3. 역학적 자료에 기초한 수축기 혈압과 맥압의 중요성 — 박성훈 · 77
4. 수축기 고혈압의 관리를 위한 약제의 선택 — 김순길 · 83

■해외문헌소개■ — 87

■학회소식■ — 91

■투고규정■ — 95

【Contents】

■ Review ■

Microalbuminuria in essential hypertension — Byung-Kee Bang · 1

■ Original Articles ■

1. Efficacy and safety of NZ-105 (efonidipine hydrochloride) in patients with essential hypertension; The phase III multicenter open trial — Jong-Hoa Bae, Il-Suk Sohn, Heung-Sun Kang, Chung-Whee Choue, Jae-Heon Kang, Seong-Won Kim, Seon-Yeong Lee, Yun-Jun Yang, Young-Sik Kim, Sung-Sunwoo · 11
2. Awareness, Treatment and Control of Hypertension in urban Korean Hypertensive patients — Cheol-Ho Hong, Sun-Gil Kim, Taek-Won Hong, Jae Lee, Jin-Ho Shin, Jae-Ung Lee, Kyung-Soo Kim, Jeong-Hyun Kim, Heon-Kil Lim, Bang-Hun Lee · 27
3. The Efficacy and Safety of Cilnidipine in Patients with Essential Hypertension — Young-Joon Hong, Myung-Ho Jeong, Chung Kim, Kyung-Ok Lee, Sang-Chun Lim, Ji-Hyun Lim, Hyung-Wook Park, Han-Gyun Kim, Ok-Young Park, Woo-Seok Park, Ju-Han Kim, Weon Kim, Young-Keun Ahn, Jeong-Gwan Cho, Jong-Chun Park, Jung-Chaee Kang · 37
4. The Relation of Circadian Blood Pressure variation to Left Ventricular Mass, Diastolic Function and QT interval — Soo-Joong Kim, Byung-Ho Lee, Il-Suk Sohn, Heung-Sun Kang, Chung-Whee Choue, Kwon-Sam Kim, Jung-Sang Song, Jong-Hoa Bae · 49
5. Comparison of Hypertensives' Health Related Behaviors of Health Center and a University Hospital — Kyung-Hee Kwon, Yun-hyung Kwon, Tae-Yong Lee · 57

■ Lectures ■

1. Vascular aging in relation to the development of isolated systolic hypertension — Cheol-Ho Kim · 69
2. Which is the better modality for the assessment of vascular function? (compliance or pulsed wave velocity?) — Jung-Bae Park · 73
3. The importance of systolic blood pressure and pulse pressure based on epidemiologic data — Seong-Hoon Park · 77
4. Antihypertensive Drugs for Isolated Systolic Hypertension — Sun-Gil Kim · 83

■ Articles from Foreign Studies ■ · 87

■ Announcements from Korean Society of Hypertension ■ · 91

■ Guide to Authors ■ · 95

종 설

본태성 고혈압에서 미세알부민뇨

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

방 병 기

Microalbuminuria in essential hypertension

Byung-Kee Bang, M.D.

Department of Nephrology, Catholic University Medical Center, Seoul, Korea

머리말

1974년 Parving[1]등은 요 알부민 배설 (urinary albumin excretion, UAE)은 혈압의 정도와 관련이 있으며 불충분하게 치료된 본태성 고혈압환자에서 증가되어 있으며 혈압이 조절되면 감소한다고 보고하였다.

정상인의 24시간뇨 단백배설은 150mg/24h 이하이며 알부민 배설 (urinary albumin excretion, UAE)은 30mg/ 24h 이하이다. 이것을 알부민 배설율 (albumin excretion rate, AER)로 표시하면 정상인의 AER은 20ug/min 이하이고, 일회뇨를 이용한 알부민/크레아치닌 비 (albumin/ creatinine ratio, ACR)로 표시하면 정상인의 ACR은 30mg/g 이하이다. 일반 요검사에서 dipstick으로 알부민이 검출되기 위하여는 24시간뇨 알부민배설양 300mg/24h 이상이되어야한다. 따라서 미세알부민뇨 (microalbuminuria)는 24시간뇨 알부민 배설이 30-300mg /24h 또는 알부민 배설율이 20-200 ug/min 일 때 미세알부민뇨로 정의하고 있다[2-4](표 1). 그러나 미국에서 조사한 보고에 의하면 각 검사실마다 미세알부민뇨 측정방법이나 기준이 달랐으며 ACR을 미세알부민뇨의 측정방법으로 이용한 23개의 검사실을 비교한결과 10개의 각기 다른 미세알부민뇨의 기준치를 적용하고 있었으며[5] K/DOQI 보고에서는 여자가 남자보다 기준치가 높게 설정되어있다[6](표2). 본태성 고혈압환자의 미세알부민뇨 유병율은 5-37%로 보고자마다 다르게 보고되고 있으며[7] 당뇨병 환자에서는 20-36%[8~10] 고혈압이나 당뇨병이 없는 정상인에서도 5.1%에서 보고되고 있다[8].

미세알부민뇨는 당뇨병, 고혈압, 기타 신질환에서 임상적 단백뇨로 이행되는 전구증상으로 생각되고 있으며 신부전증으로 진행을 예고하는 중요한 예측인자로 보고되고 있다[11~12]. 또한 미세알부민뇨를 동반하는 당뇨병이나 본태성 고혈압환자에서 심혈관질환의 이환율 및 사망률이 훨씬 높기 때문에 이러한 위험을 예측할 수 있는 예측인자로 인정되고 있다[13~14]. 최근 정상인에서도 미세알부민뇨의 출현은 심혈관질환의 이환율을 증가시키는 것으로 보고되고 있다[15]. 따라서 본태성 고혈압 및 당뇨병 환자에서 미세알부민뇨의 선별검사나 추적검사는 심혈관질환이나 신질환의 조기진단 과 치료에 유용하게 이용될 수 있을것으로 생각된다. 그러나 기존질환이 없는 건강인에서 알부민뇨의 유용성에대하여는 좀더 많은 연구가 필요하다.

미세알부민뇨의 정의 및 측정방법

정상인에서 평균 24시간뇨 알부민 배설은 10mg/24h이하이고 30mg/24h 까지는 정상으로 설정하고 있으며, 24시간뇨 총 단백배설은 평균 50mg/24h 이며 150mg/24h까지를 정상으로 보고 있다. 임상적으로 단백뇨 또는 알부민뇨의 정의는 300mg/24h 이상일때 알부민뇨라고 정의하고 있으며 이것은 위양성 (false poitive) 알부민뇨를 피하고 특이도 (spcificity)를 최대화 하기위하여 상한성을 300mg/24h 로 높게 잡은 것이다.

미세알부민뇨는 측정방법에 따라서 그 기준치가 다

Table 1. Definition of microalbuminuria

Excretion rate	20-200㎍/min (valid for overnight urine collection 30-300㎎/24 hr
Albumin/creatinine ratio	2.5-25mg/mmol (Europe) 30-300㎎/g (USA)
Albumin concentration (early morning urine)	30-300㎎/liter

Table 2. Definitions of Proteinuria and Albuminuria

	Urine Collection Method	Normal	Microalbuminuria	Albuminuria or Clinical Proteinuria
Total Protein	24-hour Excretion (varies with method)	<300mg/day	NA	>300mg/day
	Spot Urine Dipstick	30mg/dL	NA	>30mg/dL
	Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio (varies with method)	<200mg/g	NA	>200mg/g
Albumin	24-hour Excretion	<30mg/day	30-300mg/day	>300mg/day
	Spot Urine Albumin-Specific Dipstick	<3mg/dL	>3mg/dL	NA
	Spot Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (varies by gender*)	<17mg/g (men) <25mg/g (women)	17-250mg/g (men) 25-355mg/g (women)	>250mg/g (men) >355mg/g (women)

* Gender-specific cut-off values are from a single study. Use of the same cut-off value for men and women leads to higher values of prevalence for women than men. Current recommendations from the American Diabetes Association define cut-off values for spot urine albumin-to-creatinine ratio for microalbuminuria and albuminuria as 30 and 300 mg/g, respectively, without regard to gender.

르게 표현될 수 있다 (표 1). 즉 24시간뇨를 수집하여 알부민배설양을 측정할 때 는 30-300mg/24h, 알부민 배설율로 표시할때는 20-200ug/min, 일회뇨 알부민/크레아치닌 (mg/g) 비로 표시할때는 30-300mg/g(30-300ug/mg)을 미세알부민뇨로 정의하고 있다. 그러나 최근에 보고 된 K/DOQI 안내서에서는 일회뇨 알부민/크레아친 비를 이용할때는 남자보다 여자에서 기준치가 약간 높게 설정되었다. 그것은 여자는 남자보다 근육양이적어서 소변의 크레아치닌 배설양이 적기 때문이다[6]. 미세알부민뇨를 측정하는 표준이 되는 방법은 24시간뇨를 측정하여 요 알부민배설양 (mg/24h, UAE)을 측정하거나 배설율 (ug/min, AER)을 측정하는 것이지만 실제 임상적으로 실용적이 되지못하고 또한 24시간뇨 수집에 오류가 발생할 수 있으므로 대부분 아침 첫 소변의 중간소변을 깨끗하게 받아서 알부민/크레아치닌 비 (ACR)를 측정하여 대치하고 있다. 만일 아침 첫 소변을 수집하기가 어려울 때는 시간에 관계없이 일회소변을 수집하여 이용할 수도 있다[4]. 그러나 일회뇨의 알부민 배설양은 수집시간과 시기 따라서 변화가 심하여 31-52%의 변동율을 보이고 있기 때문에[16] 일회측정으로는 정확히 진단을 내리기 어렵다. 일부 보고에서는 같은 환자에서 24시간 AER 과 일회뇨 ACR을 동시에 측정하여 미세알부민뇨를 AER> 20ug/min을 기준으로 하여 비교 하였을 때 ACR에 의한 미세알부민뇨는 위 양성율이 남자에서 15.9%-31.8%, 여자에서 10.5%- 28.3%로 높게 나타났으며 나이가 많을수록 위 양성율이 증가하였다[17]. 일부 보고에서는 ACR에 의하여 미세알부민뇨를 진단할 때 는 60세이상의 연령에서는 나이가 증가할수록 정상의 기준치를 상향조정 하여야한다고 보고하였다[18]. 보고자에 따라서는 이러한 오차를 줄이기 위하여 3일연속 아침 첫소변을 수집하여 그 평균치를 적용하거나 오후10시-오전8시 또는 오후8시-오전8시까지 10-12시간의 밤동안 소변을 수집하여 측정하는것이 더 실용적이고 오차를 줄일수 있다고 보고하였다[7,19]. 임상에서 한번 미세단백뇨로 진단된 사람이 계속 검사에서 알부민뇨가 지속되는율은 61%에 지나지않는다[6]. 따라서 처음 검사에서 ACR> 30mg/g 이상일때는 6-12주 사이에 재검하여 최소 2회이상 ACR> 30mg/g 이 되면 미세알부민뇨로 진단하는 것이 바람직하다[20].

심한운동, 단백섭취, 발열, 요로감염, 심부전증, 질분비물, 흡연, 음주 등은 요 알부민배설을 증가시킬 수 있으며[21~23] 탈수상태에서는 요알부민 농도가 증가할 수 있다.

미세알부민뇨의 기전

알부민뇨의 발생기전은 사구체 모세혈관압의 증가와 신내 사구체손상으로 인하여 사구체 장벽 (glomerular barrier)이 무너지고 사구체투과성이 증가되어 일어난다. 또한 세뇨관의 기능장애로 인하여 여과된 알부민이 재흡수 되지 못하여 일어날 수 도 있다[3].

미세알부민뇨는 전신의 혈관내피의 기능장애의 표지자 (marker)로 생각되고 있으며[24-25] 미세알부민뇨를 동반하는 비 당뇨성 고혈압환자에서 혈중내에 혈관내피 기능장애의 표지자인 von Willebrand factor (vWF) 항원, factor VII 활성도, fibrinogen등이 증가되어 있는 것이 보고된 바 있다[24]. 혈관 내피는 지혈(homeostasis), 섬유소용해, 혈관투과성에 관여한다. 미세알부민뇨는 전신의 혈관내피 기능장애의 증상이 신장에서 발현되는 것이며 이로 인하여 사구체 모세혈관의 투과성이 증가되어 요 알부민 배설이 증가 하게 된다. 그 외에 전신적인 고혈압의 영향으로 사구체 모세혈관압이 증가되고 이로 인하여 사구체 범투과성이 증가되어 알부민뇨가 일어날 수 있으며 또한 사구체의 세동맥이나 모세혈관이 조직학적으로 손상을 받아서 알부민 배설이 증가될 수 도 있다[3,26]. 한편 전신적인 혈관내피 기능장애로 혈관투과성이 증가되면 심혈관질환, 동맥경화증, 경동맥 비후 등이 동반될 수 있으며 따라서 미세알부민뇨는 이들 질환의 예측인자로 생각되고 있다.

본태성 고혈압환자에서 미세알부민뇨

본태성 고혈압환자의 미세알부민뇨의 유병율은 5-37%로 보고된바 있으며 평균 57세의 연령에서 조사한 결과 남자 32%, 여자28%로 남자에서 높았으며 연령이 많을수록, 고혈압의 정도가 심할수록, 기간이 길수록 미세알부민뇨의 유병율은 증가하였다고 보고하였다[7].

그러나 최근 NHANES III에 의한 미국인들의 미세알부민뇨의 발생빈도에 관한 보고에 의하면 전체적으로 미세알부민뇨의 유병율은 7.8%, 고혈압환자에서 16%, 당뇨병환자에서 28.8%, 고혈압이나 당뇨병의 병력이 없는 건강인은 5.1%였다고 보고하였으며 모든 군에서 연령이 높을수록 유병율이 증가하였으며 특히 80세이상에서 현저히 증가하였다. 그런데 남녀 간의 비교에서는 종전의 보고와는 달리 여자에서 유병율이 더 높다고 보고하였다[6,8].

고혈압에 의한 표적기관의 손상이 있는 환자에서 미세알무민뇨의 유병율이 증가한다는 것은 이미 잘 알려져 온 사실이다[27~30]. 특히 알부민뇨를 동반하는 본태성 고혈압환자에서는 심혈관질환의 이환율과 사망률이 훨씬 증가되어있으며 고혈압성 신경화증과 이로 인한 신부전증의 이환율도 훨씬 증가되어 있다[7,31~33]. 따라서 미세알부민뇨는 심혈관질환과 신질환의 합병을 예고하는 중요한 예측인자로 인식되고 있다.

심혈관 질환과 알부민뇨: 미세알부민뇨를 동반하는 환자에서 경동맥 비후의 증가[34], 좌심실비대의 증가, 생존한 심근경색증 및 말초혈관 질환의 증가[35], 관상동맥질환의 증가[30]등이 관찰되었으며 사망률도 3배 정도 증가하는 것으로 보고되고 있다[32]. 10년간의 전향적인 연구를 실시한 Danish MONICA연구[36]에서는 알부민뇨를 보이는 환자에서 허혈성 심장질환을 일으킬 상대적인 위험도는 2.3배이며 이것은 연령, 혈청지질, 혈압, 흡연, statin사용 유무와는 관계없이 독립적인 위험 예측인자가 된다고 보고하였다. Hoorn연구[37]에서는 심혈관 사망율의 상대적인 위험도가 미세알부민뇨를 동반한 환자에서 2.8배 증가하여 심혈관 사망률을 예측할 수 있는 가장 좋은 예측인자라고 보고하였다. 또한 미세알부민뇨는 대사증후군의 일반적인증상들과 동반하여 출현하는데 즉 비만, 인슈린저항성, 당 불내성, 지질이상 (TG 및 LDL 증가, HDL 감소), 고 요산혈증 및 염분감수성 고혈압[28,38,39~41]등과 동반하여 출현한다. 이러한 대사성증후군의 증상들은 역시 심혈관질환을 유발하는 위험인자들이므로 미세알부민뇨는 심혈관질환과 밀접한 관계를 가지게 된다. 그러나 미세알부민뇨는 이러한 대사증후군과 관계없이 독립적으로 심혈관질환의 합병을 예고하는 위험 예측인자로 인식되고 있다[19]. 또한 최근의 보고에서는 요알부민 배설양이 정상범위인 경우에도 심혈관질환의 유병율이나 사망률이 현저히 증가되어있어서 미세알부민뇨의 기준치를 훨씬 낮게 설정하는 것이 바람직하다고 보고하고 있으며[42] HOPE 연구나 LIFE 연구보고서에서도 미세알부민뇨에 대한 정상 기준치를 재조정하여야한다고 보고하고 있다[40,45].

고혈압성 신경화증과 미세알부민뇨 · 본태성고혈압환자에서 미세알부민뇨의 출현은 초기 신내혈관 기능장애를 의미하는 표지자로 보고 되고 있다. 즉 본태성 고혈압환자는 아미노산을 투여하였을 때 신 혈관 확장능력이 감소되어있어서 신기능 저장능 (renal functional reserve)의 장애를 초래하게 된다[46]. 이러한 신장의 기능적인 혈관수축능은 고혈압을 일으키는 원인이 되기도 한다. 또한 본태성 고혈압환자에서 미세알부민뇨를 동반하였을 때는 추적검사에서 사구체여과율이 의미 있게 감소하였으며[24] 향후 신경화증으로 이행되는 것을 예측할 수 있는 표지자로 생각되고 있다[33,47]. HOPE 연구에서[12]는 당뇨병 또는 비당뇨병 고혈압환자에서 미세알부민뇨의 출현은 향후 임상적 단백뇨로 진행되는 것을 예측하게하는 예측인자로 보고하였다. 또한 고혈압성 신경화증에서 적극적인 혈압조절이 신기능의 악화를 완전히 방지할 수는 없었지만 24시간뇨 단백배설이 500mg/24h 이상이 될 때는 신기능의 감소율이 훨씬 증가하여 결국 만성신부전증으로 이행되는

율이 증가하게 된다고 보고된바 있다[48].

기타 미세알부민뇨를 동반하는 본태성 고혈압환자에서 고혈압성 망막증의 유병율이 증가되어있다고 보고되 었으며[49], 뇌 허혈성질환의 유병율도 증가되어 있다고 보고된 바 있다[21].

당뇨병과 미세알부민뇨

당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 출현은 초기 당뇨병성신증 (incipient diabetic nephropathy)의 초여과 (hyperfiltration)를 뜻하는 것이며 초기 당뇨병성신증이 되면 알부민 배설율은 년 평균 25ug/min씩 증가하게 되며 향후 임상적 단백뇨로 발전하여 결국 신부전증으로 이행하게 된다. 따라서 미세알부민뇨는 임상적 단백뇨 출현을 예측하는 표지자가 되고 있다[12,23,35]. 또한 미세알부민뇨가 동반된 환자에서 심혈관질환의 이환율 및 사망율이 현저히 증가되어있어서 미세알부민뇨는 당뇨병환자에서 심혈관질환의 위험성을 예측하게 하는 표지자로 지적되고 있다[7,32].

건강인에서 미세알부민뇨

고혈압이나 당뇨병이 없는 건강인에서 미세알부민뇨의 유병율은 7-10%로 보고되고 있으며[50] 최근 NHANES III 보고에 의하면 미국인의 경우 5.1%라고 보고하였다[8]. Romuntad 등[15]은 당뇨병과 고혈압이 없는 건강인에서도 미세알부민뇨의 동반은 심혈관질환의 유병율 및 사망률울 현저히 증가시켰다고 보고하였으며 알부민/크레아치닌비 (ACR)의 기준을 6.7ug/mg (0.76mg/mmol)로 낮게 설정하여 비교 하였을 때에도 6.7ug/mg 이상의 경우에 사망률이 증가하였다고 보고하였다. Dell'Omo[20] 등은 당뇨병과 고혈압이 없는 건강인 에서 알부민 배설율 (AER)이 9.4-15ug/min로 높은 정상의 경우에도 심혈관질환의 유병율이 현저히 증가하였으며 좌심실비대의 증가, 체중증가, 공복 혈중인슈린 증가, 인슈린 감수성의 감소, 크레아치닌 청소율의 증가 등의 소견을 보였다고 보고하였다. 즉 건강인 에서 높은 정상의 미세 알부민뇨는 심혈관질환에 나쁜 영향을 미치고, 대사증후군의 위험한 인자들과 관련이 되어있었다. 또한 크레아치닌 청소율이 증가된 것은 사구체 초여과 (glomerular hyperfiltration)를 뜻하는 것으로 향후 신부전증으로 이행될 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 그 외에 여러 연구에서 요 알부민배설이 정상 혹은 정상보다 낮은데도 심혈관질환 유병율 및 사망률이 높다고 보고하고 있다. 따라서 향후 정상 요 알부민배설의 (UAE) 기준을 재조정 할 필요가 있다고 생각한다.

미세알부민뇨를 동반한 본태성 고혈압의 치료

수축기혈압 및 이완기혈압의 강하는 요 알부민 배설을 감소시키며 미세알부민뇨의 감소는 심혈관질환 및 신질환의 위험도를 감소시키는데 유용하게 작용한다[3,46]. 특히 항 고혈압제중에서 ACE 억제제나 Angiotensin II (Ang II) 수용체 차단제는 혈압하강 효과이외에 혈압조절과는 관계없이 심혈관질환 이나 신질환을 예방하거나 진행을 억제하는 효과를 가지고 있으며 다른 항 고혈압제 보다 더 유효하다고 보고 되고 있다[51~52]. 특히 당뇨병성 신증에서는 ACE 억제제나 또는 Ang II 수용체 차단제는 다른 항고혈압제 특히 칼슘통로 차단제에 비하여 미세알부민뇨 또는 단백뇨를 감소시키는데 훨씬 효과적이며 또한 신기능을 보호하는 작용도 훨씬 우월하다고 밝혀져 있다[53~54]. 또한 고혈압성 신경화증에서도 ACE 억제제나 Ang II 수용체 차단제가 다른 약제에 비하여 신 보호 효과가 더 효과적이라고 보고 되고 있다. 따라서 미세알부민뇨를 동반하는 본태성 고혈압환자에서 항고혈압제로 ACE 억제제나 또는 Ang II 수용체 차단제를 우선적으로 선택하는 것이 바람직하다. 이것으로 혈압조절이 충분치 않으면 다음으로 소량의 이뇨제 (chlorthiazide 등)를 첨

가하고 그다음으로 칼슘 차단제, 베타 차단제 등을 병합 투여하는 것이 바람직하다.

그러나 ACE 억제제나 Ang II 수용체 차단제를 투여할 때는 몇 가지 주의할 점이 있다. 양측성 신혈관성 고혈압이나 또는 신절제술, 일측신 발육부전, 신장이식 등과같이 일측신만 가지고 있는 환자의 신혈관성 고혈압에서 ACE억제제의 투여에 의하여 핍뇨성 급성신부전이 유발될 수 있다[55-56]. 일부 보고에서는 50% 이상 양측신혈관이 협착 되었을 때는 거의 100%에서, 그 이하에서는 약 37%에서 또는 정상 신혈관을 보이는 경우에도 13%에서 혈청 크레아치닌이 기저치보다 4일-2주 사이에 20%이상 증가하게 된다고 보고하였다[57].

따라서 약제투여 후 2주 이내에 혈청 크레아치닌을 측정하여 20%이상 증가할 때는 양측성 신성 고혈압을 감별진단 할 필요가 있다. 또한 고혈압성 신경화증을 동반하는 경우에도 이러한 약제는 약 19%에서 가역적인 급성신부전증이 동반된다고 보고되었다[58]. 특히 평균 동맥혈압이 심하게 (-28 mmHg + -10) 하강한 환자와 이뇨제를 병합투여한 환자에서 가역적인 급성신부전증이 합병되는 율이 높았으며 다른 항고혈압제를 사용하였을때는 비슷한 혈압강하와 이뇨제 사용에서도 급성신부전증은 발생하지 않았다고 보고하였다. 그러므로 장기간 고혈압성 신경화증을 가지고 있는 환자는 기능적으로 양측성 신혈관 협착과 비슷한 상태로 생각할 수 있다. 따라서 심혈관질환이 있는 환자, 고혈압성 신경화증이 의심되는 환자, 고 연령의 환자, 특히 고연령에서 원인불명으로 혈청크레아치닌이 처음부터 증가된 한자에서 ACE 억제제나 Ang II 수용체 차단제를 투여할 때는 2주이내에 혈청크레아치닌을 측정하여 기저치보다 20%이상 계속 증가할 때는 투여를 일시 중지하고 양측성 신혈관 협착증 여부를 감별진단할 필요가 있다. 만일 신혈관 협착증의 증거가 없을 때는 약제를 다시 투여하되 투여양을 줄이거나 이뇨제 투여양을 조절하는 것이 바람직하다. 그러나 대부분 환자에서 ACE 억제제 투여를 중지하면 신기능은 처음 상태로 회복 될 수 있다. JNC 7의 보고에서는 ACE 억제제나 Amg II 수용체 차단제에 의하여 혈청 크레아치닌이 기저치보다 최고 35%까지 증가할 수 있다고 보고하였으며 이 범위 내에서는 특별한 이유가 없는 이상 약제의 투여를 중지할 필요가 없다고 보고하였다. 또한 일반적으로 고혈압치료의 목표혈압은 140/90 mmHg 이하이며 당뇨병이나 만성 신질환이 합병되었을 때는 목표혈압을 130/80mmHg 이하로 조절하는 것이 바람직하다고 보고하였다[59].

결 론

미세알부민뇨의 출현은 본태성 고혈압, 당뇨병, 및 건강인에서도 심혈관질환 및 신질환의 합병증을 예고할 수 있는 예측 인자로 알려지고 있다. 따라서 본태성 고혈압 환자 및 당뇨병환자에서는 미세알부민뇨를 예비검사하고 필요하면 추적검사를 하여 조기에 심혈관질환 및 신질환의 합병증을 진단하고 그에따른 적절한 치료를 하는 것이 바람직하다. 그러나 고혈압 및 당뇨병이 없는 건강인, 이미 미세알부민뇨로 진단받은 환자, 심혈관질환의 증상이 뚜렷한환자, 처음부터 혈청 크레아치닌이 상승된 환자에서 미세알부민뇨의 예비검사나 추적검사는 임상적으로 환자 치료에 큰 도움이 되지 않을것으로 생각된다. 또한 여러사람의 보고에서 기존의 미세알부민뇨의 기준치 이하의 정상범위의 요알부민 배설에서도 심혈관질환의 이환율이나 사망율이 현저히 증가되는 것으로 보아 향후 미세알부민뇨의 기준치에 대한 하향조절이 필요할 것으로 생각된다.

미세알부민뇨를 동반하는 본태성 고혈압 환자의 항고혈압제는 ACE 억제제나 Ang II 수용체 차단제를 일차적으로 선택하는 것이 바람직하다. 그러나 ACE 억제제나 Ang II 수용체 차단제 투여시 혈청 크레아치닌이 기저치보다 최고 35%까지 증가할수있으나 20% 이상 증가할때는 다른 원인이 있는지 감별진단하고 이 약제의 투여양을 감량하거나 이뇨제의 투여양을 조절하는 것이 바람직하다고 생각된다.

참고문헌

1. Parving HH, Jensen HAE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. Lancet 1974;i:1190-1192.
2. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H. Proteinnuria in diabetes mellitus: Role of spontaneous and experimental variations of glycemia. Kidney International 1982;21:714-720.
3. Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. Kidney International 1998;54(suppl 68):S51-S54.
4. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE); A position paper of the National kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases 1999;33(5): 1004-1010.
5. Harwell TS, Nelson RG, Little RR, McDowall JM,. Helgerson SD, Gohdes D. Testing for microalbuminuria in 2002: Barriers to implementing current juidelines. American Journal of Kidney Diseases 2003;42(2): 245-248.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratiffication. Part 4. Definition and classification of staegs of chronic kidney disease. American Journal of Kidney Disease 2002;39(2);S46-S75.
7. Keane WF. Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. American Journal of Kidney Disease 2000;35(suppl 1):S97-S105.
8. Jones CA, Francis ME, Eberhart MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. American Journal of Kidnry Disease 2002;39(3):445-459.
9. Klein R, Klein BE, Linton KL, Moss SE: Microalbuminuria in a population-based study of diabetes. Archives of Internal Medicine 1992;152: 153-158.
10. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. Diabetes Care 1989;12:530-536.
11. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982;1:11430-1432.
12. Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. Journal of American Society of Nephrology 2003;14: 641-647.
13. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuia and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overiview of the literature. Archives of Intermal Medicine 1997;157:1413-1418.
14. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects. Lancet 1988;2:530-533.
15. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals. American Journal of Kidney Disease 2003;42(3): 466-473.
16. Poulsen PE: Microalbuminuria-techniques of measurement. in Mogensen CE(eds), Microalbuminuria, A Marker for Organ Damage. London, Science Press Ltd. 1933;p.10-19
17. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: A screening test

with limitations. American journal of kidney diseases 2002;39(6):1183-1189.

18. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic cure analysis favors albumin-to creatinine ratio over albumin concentration. Diabetes Care 1999;22:307-313.
19. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Di Bello V, Giorgi D, Pellegrini G, et al. Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. Journal of Hypertension 2003;21(6):1163-1169.
20. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and Management of Microalbuminuria in Patients With Diabetes Mellitus: Rocommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kindey Foundation From an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kideny Foundation. American Journal of Kidney Diseases 1995;25(1):107-112.
21. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascular JM. Factors related to the occurrence of micro-albuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. Hypertension 2002;39: 794-798.
22. Mecalf PA, Baker JR, Scragg RKP, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of alcohol consumption, regular exercise and cigarrette smoking. Clinical Chemistry 1993;39:1793-1797.
23. Donnelly R, Rea R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurements? Journal of Hypertension 2003;21(7):1229-1233.
24. Ruilope LM, Campo C, Rodriquez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL: Blood pressure and renal function: Therapeutic implications. Journal of Hypertension 1996;14:1259-1263.
25. Pedrinelli R, Giampietro O, Crmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994;344:14-18.
26. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure micrialbumimuria in hypertension? Journal of Hypertension 2003;21(7):1213- 1220.
27. Jensen JS, Feldi-Rasmussen B, Borch-johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G: Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 vascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. Journal of Human Hypertension 1997;11:727-732.
28. Ponteremoli R, Sofla A, Revera M, Nicolella C, Viazzi F, Tirotta A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC study. Hypertension 1997;30:1135-1143.
29. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension. Journal of Hypertension 1996;14:915-920.
30. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Micro-albuminuria as predictor of vascular disease in Nondiabetic subjects. Lancet 1988;2:531-534.
31. Winocour PH, Harland JO, Millar JP, Laker MF, Alberti KG. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. Atheroscerosis 1992;93:71-81.
32) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Eight to nine year mortality in known non-insulin dependent diabetics and controls. Kidney International 1992;41:731-735.
33. Haffner SM, Stem MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Microalbuminuria. Potential markerfor increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? Arteriosclerosis

1990;10:727-731.

34. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari G, Campese VM: Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. Journal of Human Hypertension 1995;9:827-833.
35. Bianchi S, Rigazzi R, Campese VM: Micro albuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. American Journal of Kidney Disease 1992;34: 973-995.
36. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminial and risk of ischaemic heart disease. Hypertension 2000;35:898-903.
37. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are indepentent predictors of cardiovascular and all-cauce mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn study. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology 1999;19:617-624.
38. Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? Hypertension 1994;23:1018-1021.
39. Wachtell K. Olsen MH, Daholf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients wit electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. Journal of Hypertension 2002;20:405-412.
40. Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G, Halimi JM. Albuminuria in normals and essential hypertension. Journal of Diabetes Complication 1994;8:150-156.
41. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DJ, Gabriel M, Haffner Sm. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in Nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 1998;47:793-800.
42. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, De Zeeuw D, Veldhusen DJV, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiobascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106:1777-1782.
43. Gerstein HC, Mann JF, Yi A, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B. et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cadiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individulas. JAMA 2001;286:421-426.
44. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyoraara K, La akso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. Stroke 1996;27:2033-2039.
45. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinnen SF, Halle JP, Hoogwerf B. et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outocomes Prevention Evaluation Study. HOPE Study Investigative Diabetes Care 2000;23:B35-B39.
46. Losito A, Fortunatil F, Zampi I, Favero AD. Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. British Medical Journal (Clin Res Ed) 1988;296:1562-1564.
47. Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. Journal of Hypertension 1992;10(suppl 7):S85-S90.
48. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee H-C, Mclntire D, Pettinger WA: "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. Kidney International 1995;48:851-859.
49. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent

microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. Clinical Nephrology 1994;41:211-218.

50. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AA, Diercks GFH, Grobbes DE, Crijns HJGM. et al. Micro-albuminuria is common also in nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. Journal of Internal Medicine 2001;249:519-526.
51. Aderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM. et al. Hypertension guidelines: criteria that might maake them more clinically useful. American Journal of Hypertension 2002;15:917-923.
52. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E, Prage M, Lahera V, Rodicio JL. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. Kindney International 1994; (Suppl 45):S171-S173.
53. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesantan in Patients with Type 2 Diabetes and Micro-albuminuria Study Group. The effect oh ibesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2001;345:870-878.
54. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2001;345:851-860.
55. Rimmer JF, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Annals of Internal Medicine 1993;118:712-719.
56. Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitorinduced renal failure: Causes, consequences, and diagnostic uses. Journal of American Society of Nephrology 1990;1;845-858.
57. Ven PJG van de, Beutler JJ, Kaattee R, Beek FJA, Mali WPTM, Koomans HA. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. Kidney International 1998;53:986-993.
58. Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, Milam C, Pettinger. WA. Reversible Renal Insufficiency due to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Hypertensive nephrosclerosis. Annals of Internal Medicine 1991;115:513-519.
59. Chobanian AV, Barkis GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2572.

본태성 고혈압에서 염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®)의 유효성 및 안전성: 제3상 다기관 임상시험

경희대학교 의과대학 내과학교실[1],
인제대학교 상계백병원 가정의학과[2], 울산대학교 서울아산병원 가정의학과[3]

배종화[1] · 손일석[1] · 강흥선[1] · 조정휘[1] · 강재헌[2] ·
김성원[2] · 이선영[2] · 양윤준[2] · 김영식[3] · 선우성[3]

=Abstract=

Efficacy and safety of NZ-105(Efonidipine hydrochloride) in patients with essential hypertension; The phase III multicenter open trial

Jong-Hoa Bae, M.D.[1], **Il-Suk Sohn,** M.D.[1], **Heung-Sun Kang,** M.D.[1], **Chung-Whee Choue,** M.D.[1], **Jae-Heon Kang,** M.D.[2], **Seong-Won Kim,** M.D.[2], **Seon-Yeong Lee,** M.D.[2], **Yun-Jun Yang,** M.D.[2], **Young-Sik Kim,** M.D.[3], and **Sung-Sun Woo,** M.D.[3]

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul[1], Department of Family Medicine, Sanggye-Paik Hospital, Inje University, Seoul[2], Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea[3]

Background: Calcium antagonists have assumed a major role in the treatment of hypertensive patients and are now among the most frequently prescribed drugs for the treatment of cardiovascular diseases. A novel calcium antagonist, efonidipine hydrochloride (NZ-105, Finte Tab®) is a 1, 4- dihydroxy-pyridine derivative with property of blocking both L-and T-type calcium channels from Japan. We compared the efficacy and safety of NZ-105 with those of Nicardipine.

Methods: A multicenter open trial was performed in the three medical centers. Eighty six patients with essential hypertension were randomly assigned to NZ-105 or Nicardipine treatment. Of the 86 patients, only 70 were treated to the end of study. We performed intention-to-treat (ITT) analysis for 86 subjects enrolled and per-protocol (PP) analysis for 62 patients ended the scheduled study of 12 weeks completely. NZ-105 20mg and Nicardipine HCl 40mg were starting doses and doubled at 4th week to the patients with uncontrolled blood pressure.

Results: After 12 weeks of treatment, both NZ-105 and Nicardipine produced a similar, significant degree of reductions in both systolic blood pressure (SBP)(NZ-105, 14.0±15.8 mmHg; Nicardipine, 15.6±14.7 mmHg) and diastolic blood pressure (DBP)(8.2±10.8 mmHg; 7.0±8.4 mmHg) (ITT analysis, P>0.05, NZ-105 vs Nicardipine). And a similar degree of reductions in both SBP (NZ-105, 15.3±16.2 mmHg; Nicardipine, 17.0±14.9 mmHg) and DBP (9.3±11.5 mmHg; 7.8±8.3 mmHg) were also noted in PP analysis (P>0.05, NZ-105 vs Nicardipine). No fatal major adverse events were occurred in this study. And the incidence of adverse effects, including headache and facial flushing noted by patients, were not different in both treatment groups (NZ-105, 31.1%; Nicardipine 34.1%). No significant changes of body weight, resting heart rate and electrocardiographic findings were observed.

Conclusions: Both NZ-105 and Nicardipine reduced blood pressure significantly without any fatal adverse events. This study suggests that efonidipine hydrochloride is an effective and safe drug in the treatment of hypertension.

Key Words: Hypertension, Calcium antagonist, Efonidipine, Nicardipine

서 론

고혈압의 치료는 생활요법과 더불어 적절한 항고혈압제를 투여하여 혈압을 지속적으로 정상으로 유지시키고 심혈관계 합병증 발생을 억제하는 것이다[1]. 이러한 항고혈압제는 효과가 지속적이고 부작용이 적어야 하는데 이중에서도 칼슘길항제는 고혈압뿐만 아니라 허혈성 심질환과 일부 부정맥에서 가장 흔하게 처방되고 사용되는 약물중의 하나이다[2]. 과거에는 이뇨제나 베타차단제의 대체약물로 사용되었으나 현재는 고혈압의 일차약제로 권장되고 있다[3]. 모든 칼슘길항제는 세포막의 전압 의존성 칼슘통로에 결합하여 세포내로의 칼슘 유입을 막아서 심근의 수축력을 저하시키고 혈관 평활근 이완으로 말초혈관이 확장되어 혈압 강하 작용을 한다[2]. 전압 의존성 칼슘통로에는 L형 이외에도 T형, N형, P/Q형 등 여러 아형이 발견되었고 이중에서 L형과 T형이 심근세포와 혈관 평활근 세포에 존재하는 것으로 알려져 있다[4]. 특히 T형 칼슘통로는 심근 수축에는 관여하지 않고, 주로 L형 칼슘통로에 작용하는 기존의 칼슘길항제에 저항성을 보이는 등 L형과는 다른 특성으로 주목받고 있다[5].

염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®)은 일본에서 개발된 1, 4-dihydroxy-pyridine-5- phosphate계 유도체로, L형과 T형 칼슘통로에 모두 작용하는 칼슘길항제이다[6]. NZ-105는 일본에서 기초적인 전임상시험을 완료하였으며, 다수의 고혈압 환자를 대상으로 임상시험을 실시하여 일본에서 현재 시판중이다[7~8]. 연구결과 NZ-105가 점차적인 혈압제어기능을 하고 경구투여 후 장시간 효과가 지속되며, 심장에 직접적으로 영향을 미치지 않는 사실들이 고혈압증 랫트, Beagles dog을 이용한 동물실험 결과 인정되었다[6]. NZ-105의 안전성, 일반 약리 실험, 급성독성 실험, 아급성 독성 실험, 생식실험, 변이원성 실험 등을 행하였으나, 문제점은 발견되지 않았다[6,9].

본 임상시험은 무작위 배정, 비교약물 대조, 공개시험으로 총 3개 임상시험기관에서 실시되었으며, 고혈압의 치료에는 이미 많은 종류의 약물들이 사용되고 있어 대조약물로서 위약이 아닌 같은 칼슘길항제 약물의 하나인 Nicardipine을 사용하여 본태성 고혈압 환자를 대상으로 국내에서 NZ-105의 유효성과 안전성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1995년 7월부터 2000년 12월까지 경희대학교 의과대학 부속병원, 인제대학교 상계백병원, 울산대학교 서울아산병원에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단된 만 20세이상 70세 미만의 성인을 대상으로 하였다. 이들은 모두 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후 서면동의를 하였으며 혈압은 두 차례의 방문시 측정한 앉은 자세에서의 혈압의 평균치가 수축기에 140mmHg 이상이거나, 확장기에 90mmHg 이상이었다. 대상 환자들의 심박수는 두 차례의 방문시 안정한 상태에서 모두 분당 50-99회/분 이내에 들었다. 이들 중에서 악성 (Malignant) 및 가속성 (Accelerated) 고혈압환자 (안저소견상 고혈압성 망막증 3-4도 및 확장기 혈압이 120mmHg이상인 환자), 심근경색증 혹은 뇌졸중이 있은 후 본 임상시험 실시 전까지 6개월이 경과하지 않은 환자, 심부전, 협심증, 기타 중증의 심질환을 동반한 환자, 기질적인 원인일 가능성이 있는 부정맥, 혹은 혈압측정에 영향을 줄 수 있는 부정맥이 인지된 환자, 간기능 장애, 혹은 신기능부전

을 수반한 환자 (AST/ALT>50 U/L 혹은 혈청 Creatinine>2.0 mg/dL), 이차성 고혈압 환자, 경미한 정도 이상의 칼슘길항제 부작용을 경험한 환자, 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 환자 또는 수유중인 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

혈압은 표준 수은주 혈압계를 사용하여 앉은 자세, 누운 자세 및 기립 자세의 순서로 측정하였고 매 방문 시마다 10분 이상 안정한 후 같은 쪽의 상박부에서 3번을 연속 측정하여 그 중 안정된 2회의 혈압의 평균치 (주로 마지막 두 번의 혈압치의 평균)를 관찰혈압으로 하였다. 본 연구의 진행은 환자가 방문하면 먼저 2주간의 관찰기 (washout기간)를 가진 후, 혈압 측정 결과 선정기준 및 제외기준을 고려하여 연구 참여에의 적합성을 판정하고, 연구대상자로 적합하다고 판단되면 서면 동의를 거쳐 무작위 배정에 의해 시험군 (NZ-105 투여) 또는 대조군 (페르디핀 서방캅셀®, Nicardipine HCl 투여)에 할당되었다. 임상은 공개 임상으로 환자가 자신이 복용하는 약물의 종류를 알게 하였다.

초기 용량은 NZ-105는 20mg, Nicardipine은 40mg으로 시작하였고, 4주후 강압효과가 있는 환자 (혈압이 수축기 140mmHg미만 또는 확장기 90mmHg 미만으로 하강하여 유지되거나 투여개시전과 비교하여 수축기 혈압이 20mmHg이상, 또는 확장기 혈압이 10 mmHg이상 하강되었을때 또는 수축기와 확장기 혈압의 평균 혈압차가 13mmHg이상 하강)는 용량을 그대로, 혈압 조절이 되지 않았다고 판단된 환자는 용량을 2배로 각각 증량하여 복용하게 하였다. 총 복용기간은 12주로 하였다. 관찰기에는 1주 간격, 투약기에는 2주 간격으로 병원을 방문케 하여 혈압을 측정하고, 임상검사는 관찰기 및 2주와 12주째에 실시하였다.

임상시험 기간동안 시험약 외의 모든 항고혈압제 (시험약 외의 모든 칼슘길항제, 교감신경 자극 혹은 차단제, 이뇨제, 전환효소억제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 혈관확장제)와 시험약의 강압효과에 영향이 있거나 안전성에 영향을 미칠 가능성이 있는 Digitalis 제제, Quinidine 제제, H2-길항제는 시험약과 병용투여를 금지하였다. 아스피린을 제외한 비스테로이드성 항염증제, 신경안정제, 수면제, 제산제 등은 병용하지 않는 것을 원칙으로 하나, 단 장기간 계속 복용을 하고 있던 환자에서는 시험기간 중 그 용량 및 용법을 변경하지 않는 범위내에서 허용하였다. 또한 비타민제, 소화제 등 항고혈압 효과에 영향을 미치지 않는 것으로 인지되는 의약품은 병용 투여가 가능한 것으로 하고 병용한 약물은 약제명, 성분명, 용법과 용량, 사용기간을 기록하였다.

3. 평가 방법

각 항고혈압 약제의 유효성 판정을 위하여 투여전과 비교하여 매 추적시의 혈압차의 평균을 시험군과 대조군간에 직접 비교하였다. 강압효과는 투여개시전과 투여종료시의 혈압을 비교하여 그 혈압차에 따라 4단계 (하강, 하강경향, 불변, 상승)로 나누어 평가하였다 (Table 1). 투여종료시의 혈압은 10주 및 12주째 방문시 측정된 혈압의 평균치로 하였다.

각 약제의 안전성 평가를 위하여 약제 투여기간동안에 새롭게 나타난 부작용 (임상검사소견 이상 포함)과 합병증, 우발증을 종합하여 기록하였다. 임상적 안전성은 전혀 부작용 없는 경우, 약간의 문제가 있는 경우 (경도의 부작용이 있으나, 특별한 처치가 필요없이 계속 치료 가능), 문제가 있는 경우 (시험약의 감량 등의 대책이나 치료가 필요), 중대한 문제가 있는 경우 (시험약의 중지가 필요하여 시험약을 중지할 수밖에 없음)와 판정불능으로 나누어 분석하였다.

약제의 안전성은 투약기간 동안 보고된 각종 이상반응, 심박수 변화, 실험실 결과 변화, 심전도상의 이상반응, 신체검사상 이상반응, 삶의 질 등을 평가에 포함하였다.

전반적인 유용도는 강압효과와 안전성을 검토하여 유용, 약간 유용, 무용, 사용금지 및 판정불능의 5단계로 나누어 평가하였다.

Table 1. Definition of Evaluation for Antihypertensive Efficacy

Blood pressure	Decreased	Slightly decreased	Unchanged	Elevated
Systolic (mmHg)	≥ −20	−19～ −10	±9	≥ 10
Diastolic (mmHg)	≥ −10	−9～ −5	±4	≥ 5
Mean (mmHg)	≥ −13	−12～ −7	±6	≥ 7

4. 통계 분석

유효성 분석 대상자는 다음의 Intention-to-treat (ITT) 분석 기준과, Per-protocol (PP) 분석 기준에 의하여 결정하였으며, 각 대상군에서 분석을 수행하였다. 유효성 평가는 ITT 분석 결과를 근간으로 하였으며, PP 분석 결과를 참조하였다. ITT 분석은 투여 전 기초자료 수집과 무작위 배정 후 적어도 1회 이상 시험약을 수령한 모든 환자를 대상으로 분석하였다. PP 분석은 순응도가 일정 수준 이상이며, 투약 후 6회 (2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주)에 걸쳐 방문하여 필요한 검사를 받은 대상자만을 분석하였다.

기초평가시의 각종 임상수치들과 인구학적 특성들은 단순 통계치 (연속형 변수의 평균, 표준편차, 범주형 변수의 percentage)로서 요약하였다. 연속변수에 대한 이 표본 t-검정 (two-sample t-test)과 범주형 변수에 대한 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정 (Fisher's exact test)은 시험군과 대조군 간의 환자특성을 비교하기 위하여 사용하였다.

유효성 평가 지표인 각 자세 (앉은 자세, 누운 자세, 기립자세)의 혈압측정치를 각 측정시점 (2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주)에서 군간 비교하였으며, 또한 0주와의 변화량을 군간 비교하였다. 이때 군간 비교를 위하여 각 시점에서 이 표본 t-검정을 수행하였고, 또한 초기 (0주) 혈압 측정치를 공변량으로 한 반복측정 분산분석 (Repeated measure ANOVA)을 수행하였다. 한편 혈압변화의 유효성 판정기준 (Table 1)에 따라 혈압변화를 판정한 후 이를 군간 비교하였다. 이때 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정이 사용되었다.

ITT 분석에서 유효성 평가 지표가 결측된 경우는 가장 최근 방문에서 얻어진 자료로 대치하는 방법 (last

Table 2. Demographic Characteristics According to the Treatment Group

	Intention-to-treat analysis		Per-protocol analysis	
	NZ-105 (n= 45)	Nicardipine (n= 41)	NZ-105 (n= 31)	Nicardipine (n= 31)
Demographic				
Sex (M)(%)	42.2	36.6	35.5	45.2
Age (year)	52.8±9.4	51.0±7.4	52.8±9.8	51.7±6.6
Height (cm)	159.9±9.7	160.3±8.1	158.5±10.2	160.8±8.3
Weight (kg)	64.4±7.5	66.7±8.7	64.1±7.4	67.2±9.0
Smoking (%)	20.0	24.4	12.9	29.0
Alcohol (%)	40.0	39.0	38.7	45.2

Values are expressed as means ±S.D

observation carried forward analysis)을 이용하였다.

투약 후 (12주) 체중 및 체중변화, 임상병리검사 수치, 삶의 질 및 변화, 각 방문 시점에서의 부작용 발현 분포, 임상검사 수치, 전체적인 안전성 평가결과를 안정성에 대한 분석 지표로 하여 연속변수에 대해서는 이 표본 t-검정을, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정을 수행하여 군간 비교하였다.

유효성과 안정성을 종합한 지표인 유용도 평가결과는 피셔의 정확검정과, 선형경향성 검정을 위한 Mantel- Haenszel 카이제곱 검정으로 군간 비교되었다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

본 임상시험의 참여를 위해 선정기준에 적합한 총 87명의 피험자가 시험참가 동의서에 서명하였으며, 이들을 무작위 배정을 하였다. 시험약 투여군 중에서 1명이 약물투여를 거부하여 86명 (NZ-105 투여군 45명, Nicardipine 투여군 41명)에서 약물투여가 이루어졌으며, 이들에서 유효성 평가를 위한 ITT 분석이 이루어졌다. 이들 86명 중 시험을 모두 완료한 피험자는 70명 (NZ-105군 35명, Nicardipine군 35명)이었고, 16명의 피험자가 탈락하였다. 탈락사유로는 추적실패 8명 (50.0%), 이상반응 발생 6명 (37.5%), 시험계획서 위반 2명 (12.5%) 이었으며, 두 집단간의 차이는 없었다 (P>0.05). 임상시험을 완료한 피험자 70명 중 연구계획서를 위반한 경우는 8명 (NZ-105군 4명, Nicardipine군 4명)으로, 위반 사유로는 선정 위반 3명, 순응도 미달 3명, 증량일정 위반 2명이었다. PP 분석은 연구계획대로 시험이 완료된 62명 (NZ-105군 31명, Nicardipine군 31명)을 대상으로 하였다. 안전성 평가는 약물이 투여된 86명 모두를 대상으로 ITT 분석을 하였다.

ITT 대상 86명의 인구학적 특성을 살펴보면 평균 연령이 NZ-105군 52.8±9.4세, Nicardipine군 51.0 7.4세로 두 군간에 차이가 없었으며, 성별분포나 흡연, 음주습관에서도 차이가 없었다 (Table 2). PP 대상 62명의 인구학적 특성도 두 군간 차이가 없었다 (Table 2).

피험자의 고혈압 중증도 분포는 JNC-VI 분류[1]에 따라 1단계 31명 (36.1%), 2단계 32명 (37.2%), 3단계 23명 (26.7%)이었으며, 심전도상 좌심실비대를 보인 경우가 NZ-105군과 Nicardipine군에서 각각 2명이었다 (Table 3). 피험자들의 타 항고혈압제 투여경험이 있는 경우가 45명 (52.3%)으로 두 군간에 차이는 없었으며 (P>0.05), 약제별로는 amlodipine 12명 (14.0%), atenolol 11명 (12.8%), nifedipine 5명 (5.8%) 순으로 나타났다 (Table 3).

피험자들의 투약 전 앉은 자세 평균혈압은 NZ-105군 156.3±16.7/101.4±9.6 mmHg, Nicardipine군 157.9± 18.1/101.9±8.5 mmHg로 두 군간에 차이는 없었다 (Table 3). 평균 안정시 심박수에 있어서도 NZ-105군 74.3±7.7 회/분, Nicardipine군 73.4±8.0 회/분으로 두 군간 차이는 없었다 (Table 3).

2. 유효성 결과

Intention-to-treat 분석

12주 약물투여 후 앉은 자세에서 측정하였을 때 NZ-105 투여군의 혈압강하 효과는 수축기 14.0±15.8 mmHg, 이완기 8.2±10.8 mmHg로, Nicardipine 투여군의 혈압강하 효과인 수축기 15.6±14.7 mmHg, 이완기 7.0±8.4 mmHg와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (Table 4). 약물투여 후 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 경과시점에서 두 집단간의 혈압강하 효과를 각각 비교하였으나 수축기 및 이완기 혈압 모두에서 유의한 차이는 없었다 (Fig. 1-2). 누운 자세 및 기립 자세에서 측정한 혈압에서도 12주 약물투여 후 NZ-105군과 Nicardipine군의 혈압강하에서 유의한 차이가 없었다 (P>0.05, Table 4).

약물투여 후 유효성 평가를 하였을 때 NZ-105군에서 혈압 (앉은 자세) 하강과 하강경향에 해당되는 환자는 68.9% (31/45)로, Nicardipine군의 73.2% (30/41)

Table 3. Baseline Clinical Characteristics

	NZ-105 (n= 45)(%)	Nicardipine (n= 41)(%)	All (n= 86)(%)
Hypertension stage (JNC-VI classification)			
I	13 (28.9)	18 (43.9)	31 (36.1)
II	19 (42.2)	13 (31.7)	32 (37.2)
III	13 (28.9)	10 (24.4)	23 (26.7)
Diabetes mellitus	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
Left ventricular hypertrophy	2 (4.4)	2 (4.9)	4 (4.7)
Previous antihypertensive drugs	25 (55.6)	20 (48.8)	45 (52.3)
Amlodipine	4 (8.9)	8 (19.5)	12 (14.0)
Atenolol	6 (13.3)	5 (12.2)	11 (12.8)
Nifedipine	3 (6.7)	2 (4.9)	5 (5.8)
Hydrochlorothiazide	2 (4.4)	2 (4.9)	4 (4.7)
Blood pressure (mmHg)			
Sitting position			
Systolic	156.3±16.7	157.9±18.1	157.1±17.3
Diastolic	101.4±9.6	101.9±8.5	101.6±9.1
Supine position			
Systolic	155.5±17.3	158.9±18.3	157.1±17.7
Diastolic	98.9±9.5	102.4±9.4	100.5±9.6
Erect position			
Systolic	155.5±17.4	157.4±20.9	156.4±19.1
Diastolic	103.7±9.0	104.1±10.0	103.9±9.4
Heart rate, resting (/minute)	74.3±7.7	73.4±8.0	73.9±7.8

Values are expressed as means ±S.D

와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05, Table 5). 누운 자세와 기립 자세의 혈압변화에 대한 유효성판정에서도 양 군의 유의한 차이는 없었다 (P>0.05, Table 5).

전반적인 유용도에서는 NZ-105군에서 유용 (약간 유용 포함)에 해당되는 환자가 66.7% (30/45)로, Nicardipine군의 68.3% (28/41)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05).

Per-protocol 분석

연구계획대로 시험이 완료된 62명 (NZ-105 투여군 31명, Nicardipine 투여군 31명)을 대상으로 PP 분석을 하였을 때 12주 약물투여 후 앉은 자세에서 측정한 NZ-105군의 혈압강하 효과는 수축기 15.3±16.2 mmHg, 이완기 9.3±11.5 mmHg로, Nicardipine군의 혈압강하 효과인 수축기 17.0±14.9 mmHg, 이완기 7.8±8.3 mmHg와 비교하여 유의한 차이가 없었다. (P>0.05, Table 6). 약물투여 후 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 경과시점에서 두 집단간의 혈압강하를 각각 비

Table 4. Changes in Blood Pressure after Treatment (mmHg), Intention-to-treat Analysis

	NZ-105 group (n= 45)			Nicardipine group (n= 41)		
	0 week	12 week	Change	0 week	12 week	Change
Sitting						
SBP	156.3±16.7	142.3±17.8	-14.0±15.8	157.9±18.1	142.3±17.2	-15.6±14.7
DBP	101.4±9.6	93.2±10.9	-8.2±10.8	101.9±8.5	95.0±9.9	-7.0±8.4
Supine						
SBP	155.5±17.3	144.8±18.2	-10.8±16.8	158.9±18.3	147.0±15.3	-11.9±16.1
DBP	98.9±9.5	92.6±10.8	-6.3±10.4	102.4±9.4	97.7±9.5	-4.7±8.5
Erect						
SBP	155.5±17.4	142.2±15.6	-13.2±16.6	157.4±20.9	143.3±15.6	-14.1±17.5
DBP	103.7±9.0	95.7±10.9	-8.0±11.4	104.1±10.0	98.5±9.9	-5.6±9.6

Values are expressed as means ±S.D

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure

Table 5. Efficacy of Drugs According to Change in Blood Pressure after Treatment, Intention-to-treat Analysis

Position	Efficacy	Change of blood pressure	NZ-105 (n= 45) (%)	Nicardipine (n= 41) (%)	p-value*
Sitting	Decreased	Decreased	22 (48.9)	23 (56.1)	0.59
		Slightly decreased	9 (20.0)	7 (17.1)	
	Not decreased	Unchanged	12 (26.7)	9 (21.9)	
		Elevated	2 (4.4)	2 (4.9)	
Supine	Decreased	Decreased	19 (42.2)	16 (39.0)	0.82
		Slightly decreased	3 (6.7)	6 (14.7)	
	Not decreased	Unchanged	18 (40.0)	16 (39.0)	
		Elevated	5 (11.1)	3 (7.3)	
Erect	Decreased	Decreased	19 (42.2)	21 (51.2)	0.68
		Slightly decreased	6 (13.4)	5 (12.2)	
	Not decreased	Unchanged	19 (42.2)	11 (26.8)	
		Elevated	1 (2.2)	4 (9.8)	

* Efficacy of NZ-105 compared with Nicardipine

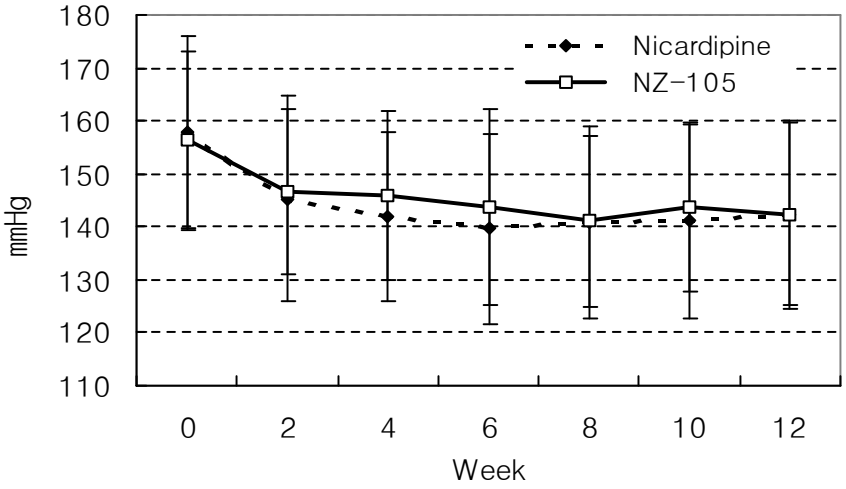


Fig 1. Changes in systolic blood pressure during treatment measured at sitting position (Intention-to-treat analysis) (p-value=ns, by repeated measure ANOVA)

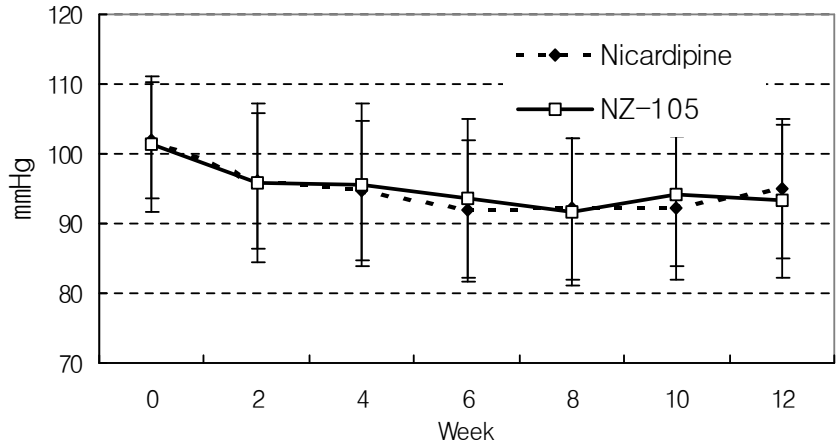


Fig 2. Changes in diastolic blood pressure during treatment measured at sitting position (Intention-to-treat analysis) (p-value=ns, by repeated measure ANOVA)

교하였으나 유의한 차이는 없었다 (P>0.05, Fig. 3-4). 누운 자세 및 기립 자세에서 측정한 혈압에서도 12주 약물투여 후 NZ-105군과 Nicardipine 군 사이에 혈압강하 효과는 의미있는 차이가 없었다 (P>0.05, Table 6).

약물투여 후 유효성 평가에서 NZ-105군에서는 혈압(앉은자세) 하강과 하강경향에 해당되는 환자는 74.2% (23/31)로, Nicardipine군의 77.4% (24/31)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05, Table 7). 누운자세와 기립자세의 혈압변화에 대한 유효성판정에서도 양 집단간의 유의한 차이는 없었다 (P>0.05, Table 7).

전반적인 유용도를 평가한 결과 NZ-105군에서 유용(약간유용 포함)에 해당되는 환자는 74.2% (23/31)

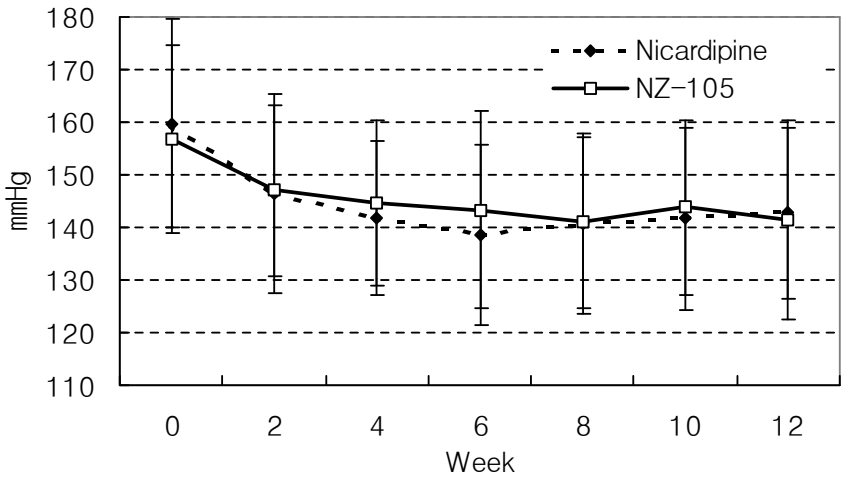


Fig 3. Changes in systolic blood pressure during treatment measured at sitting position (per-protocol analysis) (p-value=ns, by repeated measure ANOVA)

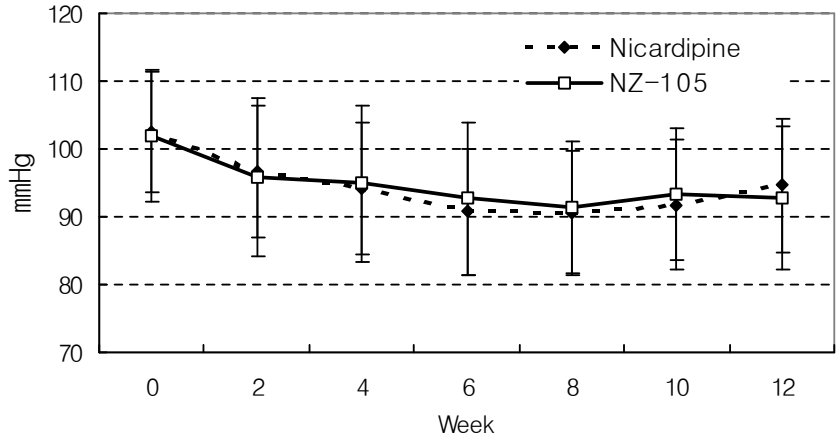


Fig 4. Changes in diastolic blood pressure during treatment measured at sitting position (per-protocol analysis) (p-value=ns, by repeated measure ANOVA)

로, Nicardipine군의 77.4% (24/31)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05).

3. 안전성 결과

본 임상시험에서 중대한 임상적 이상반응을 나타낸 사례는 없었다. 심박수를 측정한 결과 약물 투여 전에 비해서 두군 모두에서 의미 있는 증가나 감소는 없었다 (Fig. 5). 약물투여 기간 중 의미 있는 체중 변화나 심전도상의 변화는 관찰되지 않았다. 임상시험 기간 동안 NZ-105군 은 14명 (31.1%)에서 총 17건의 이상반응이 보고 되었으며, Nicardipine군은 14명 (34.1%)에서 총 18건의 이상반응이 보고 되어

Table 6. Changes in Blood Pressure after Treatment (mmHg), Per-protocol Analysis

	NZ-105 group (n= 31)			Nicardipine group (n= 31)		
	0 week	12 week	Change	0 week	12 week	Change
Sitting						
SBP	156.8±17.8	141.5±18.9	-15.3±16.2	159.8±19.8	142.8±16.2	-17.0±14.9
DBP	101.8±9.6	92.7±10.6	-9.3±11.5	102.0±8.9	94.3±9.6	-7.8±8.3
Supine						
SBP	155.5±18.6	143.0±20.3	-12.5±18.7	160.5±19.5	147.0±15.6	-13.5±16.8
DBP	99.0±9.7	92.2±11.3	-6.8±11.5	102.6±10.6	97.5±10.0	-5.0±9.3
Erect						
SBP	156.7±18.8	140.4±16.2	-16.3±17.6	160.2±21.4	142.4±16.0	-17.8±17.8
DBP	105.1±8.3	94.9±11.2	-10.2±12.2	105.7±10.5	98.4±10.6	-7.3±10.3

Values are expressed as means ±S.D

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure

Table 7. Efficacy of Drugs According to Change in Blood Pressure after Treatment, Per-protocol Analysis

Position	Efficacy	Change of blood pressure	NZ-105 (n= 31) (%)	Nicardipine (n= 31) (%)	p-value*
Sitting	Decreased	Decreased	18 (58.1)	18 (58.0)	0.89
		Slightly decreased	5 (16.1)	6 (19.4)	
	Not decreased	Unchanged	7 (22.6)	6 (19.4)	
		Elevated	1 (3.2)	1 (3.2)	
Supine	Decreased	Decreased	15 (48.4)	15 (48.4)	0.65
		Slightly decreased	3 (9.7)	5 (6.1)	
	Not decreased	Unchanged	8 (25.8)	8 (25.8)	
		Elevated	5 (16.1)	3 (9.7)	
Erect	Decreased	Decreased	16 (51.6)	19 (61.3)	0.61
		Slightly decreased	5 (16.1)	5 (16.1)	
	Not decreased	Unchanged	9 (29.0)	4 (12.9)	
		Elevated	1 (3.2)	3 (9.7)	

* Efficacy of NZ-105 compared with Nicardipine

Table 8. Adverse Events Reported during the Study

Adverse events	NZ-105	Nicardipine
	N (% total)	N (% total)
Headache	6 (13.3)ab	7 (17.1)def
Nausea	3 (6.7)	1 (2.4)f
Skin rash	3 (6.7)	-
Palpitation	1 (2.2)c	1 (2.4)e
Dizziness	1 (2.2)c	-
Dyspepsia	1 (2.2)	-
Facial flushing	1 (2.2)b	4 (9.8)d
Myalgia	1 (2.2)a	-
Chest discomfort	-	1 (2.4)e
Insomnia	-	1 (2.4)
Dysmenorrhea	-	1 (2.4)
Pruritus	-	1 (2.4)
Constipation	-	1 (2.4)
Total	14 (31.1)	14 (34.1)

a～f : Each letter means adverse events reported in the same patient

Table 9. Changes in Blood Chemistry during the Study

	NZ-105 treatment group			Nicardipine treatment group		
Variables	0 week	2 week	12 week	0 week	2 week	12 week
Total Cholesterol, mg/dL	199.1±36.4	196.2±29.6	212.1±31.7	206.6±35.0	202.7±33.4	205.1±30.0
AST, U/L	21.8±6.8	22.9±7.5	25.1±10.1	23.1±6.9	25.1±8.3	24.8±11.8
ALT, U/L	21.0±9.6	20.7±10.5	24.2±10.2	21.0±9.1	24.8±12.8	25.1±15.8
Fasting glucose, mg/dL	100.3±17.1	105.3±31.1	102.4±21.7	100.6±15.7	99.0±14.4	100.7±8.9
Creatinine, mg/dL	0.84±0.17	0.85±0.18	0.85±0.20	0.87±0.22	0.85±0.20	0.85±0.18
Uric acid, mg/dL	4.6±1.1	4.5±1.1	4.8±1.1	5.1±1.9	6.1±6.4	5.1±1.2

AST; aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase

두 집단간의 유의한 차이는 없었다 (P>0.05, Table 8). 가장 흔한 이상반응으로는 두 군 모두에서 두통이었으며, 안면홍조, 오심, 발진 순으로 나타났고, 시간이 경과한 후 소실되었다. 이상반응이 발생한 경우 투여 중단 여부를 비교한 결과 NZ-105군에서는 4명 (8.9%)이 투약을 중단하였으며, 그중 1명에서 중증의 두통은 아니었으나 피험자의 희망에 의하여 투약을 중단하였다. 그리고 Nicardipine군에서는 2명 (4.9%)이 복용을

중단한 것으로 나타났으며, 통계적으로 두 집단간의 차이는 없었다 (P>0.05).

한편 시험 기간 동안 실험실 이상반응 때문에 임상시험을 중단한 피험자는 없었다. 약물투여전과 투여 2주, 12주후에 각각 뇨검사, 일반 혈액학 및 생화학 검사상 각 항목별 평균값에서 유의한 변화는 없었으며 두 집단간에도 유의한 차이는 없었다 (P>0.05, Table 9). 심전도에서도 임상적으로 유의한 이상을 나타낸 피험자는 없었다.

피험자의 삶의 질을 평가하기 위하여 생활만족감, 일에 대한 의욕, 수면만족감, 성기능만족감, 일상의 신체 활동력 등에 관하여 투약 전과 투약 12주후 조사하였다. 12주째 각 항목별 점수를 비교한 결과, 두 집단간의 유의한 차이는 없었으며 (P>0.05), 치료 전과 12주째의 변화양상을 항목별로 비교한 결과에서도 두 집단간의 유의한 차이는 없었다 (P>0.05).

고 찰

칼슘길항제 혹은 칼슘통로차단제는 크게 3가지 아형이 있어서 verapamil 등의 phenylalkylamine, 그리고 diltiazem 같은 benzothiazepine과 nifedipine 등의 dihydropyridine으로 분류된다. 이들은 모두 심근세포와 혈관 평활근 세포막에 있는 L형 칼슘통로의 α1c 아단위에 결합하여 칼슘의 세포내 유입을 막아 결국 심근의 수축력저하와 혈관이완으로 인한 혈압 강하 효과를 보인다[2,4,10]. L형 칼슘통로는 특히 심근세포에 풍부하고 심장의 활동 전위와 흥분수축결합 (excitation-contration coupling)에 관여한다. 한편 세포막의 칼슘통로에는 칼슘길항제가 결합하지 않는 다른 형의 통로가 있는 것으로 밝혀졌는데 대표적으로 신경조직의 N형, 심장전도근육세포 (Purkinje cell)에 있는 P/Q형, 심장의 결절 조직 (nodal structure)과 혈관평활근세포에 있는 것으로 알려진 T형이 있다[11~13]. 이중 T형은 심근세포에는 아주 적게 분포하면서 흥분수축결합에는 관여하지 않고 심장내 박동조율기능에 관여하고 역시 대부분의 칼슘길항제에 의해 억제가 되지 않는다[5~6,14]. 최근 보고에 의하면 T형 칼슘통로는 심근비대과 심부전, 심근경색후 좌심실 재형성 등에도 관여한다고 알려져 있다[15~16]. 또한 L형과 마찬가지로 혈관평활근 세포의 성장을 억제하는 효과가 있다고 보고되었다[17]. T형 칼슘통로에 작용하는 약제로 초기에 mibefradil이 개발되어 L형 칼슘통로를 차단하는데 필요한 용량보다 더 적은 농도에서 T형 칼슘통로를 차단하며 고혈압 치료에 새로운 효과적인 약이 될 것으로 연구되었다[5,9]. 하지만 칼슘길항제의 간내 대사에 관여하는 cytochrome P-450 3A4 효소와의 상호작용으로 철수되었다.

염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®)은 L형과 T형 칼슘통로에 모두 작용하는 칼슘길항제로서 1, 4-dihydroxypyridine 고리에서 C5 위치에 독특한 인산구조 (phosphonate)를 하고 있다[6,18]. NZ-105는 일본에서 개발되어 동물실험과 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 작용 발현이 느려 점차적으로 혈압을 조절하고 경구투여 후 장시간 효과가 지속되며, 심박수를 유의하게 줄이지만 심장 수축력에는 영향이 거의 없는 것으로 조사되었다[6~8]. 본 연구에서는 NZ-105 투여군에서 평균좌위혈압 (ITT 분석결과)이 12주 치료 후 의미있게 감소하였으며 (수축기, 14.0±15.8mmHg; 이완기, 8.2±10.8mmHg), 연구계획대로 시험이 완료된 환자들을 대상으로 PP 분석을 하였을 때도 수축기혈압 15.3±16.2mmHg, 이완기혈압 9.3±11.5mmHg 씩 투여 전에 비해 유의하게 강하하였는데, 이는 외국의 임상시험 결과와도 유사한 결과이다[8]. PP 분석에서 전반적인 유용도를 평가한 결과 NZ-105군에서 유용 (약간유용 포함)에 해당되는 환자는 74.2% (23/31)로 비교적 높게 나타났으며 이는 Nicardipine군의 유용도와 비교하여 유의한 차이가 없었다. 이상의 결과는 대조군인 Nicardipine 투여군과 비교시 혈압강하 및 유용도에 있어서 차이가 없는 것으로 나타나서, 전반적으로 NZ-105의 유효성은 Nicardipine과 유사한 것으로 판단된다. Nicardipine 투여군에서 혈압강하 효과도 기존의 보고와 일치하는

경향이었다[19].

칼슘길항제로 인한 심혈관 질환의 위험성이 보고되었고[20~21], 이는 주로 dihydropyridine 계 칼슘길항제에 의한 혈관확장에 대해 베타아드레날린성 수용체의 반사성 자극으로 빈맥이 초래되는 것과 관련 있을 것으로 생각된다[2, 22]. 그러나 efonidipine처럼 심장의 결절 조직에 풍부한 T형을 선택적으로 억제하면 반사적인 빈맥이 없고 심장의 수축력에도 영향이 없다[6, 23~24]. 본 연구에서 심박수를 측정한 결과 약물 투여 전에 비해서 NZ-105 투여군과 Nicardipine 투여군 모두에서 12주 치료 후 의미 있는 심박수의 증가나 감소는 없었다 (Fig. 5).

한편 대부분의 dihydropyridine계 칼슘길항제는 신장의 수입세동맥을 확장시키는데 비해 efonidipine은 수입과 수출세동맥을 모두 확장시킨다고 보고되었다[6,25~26]. 또한 신장애를 가진 고혈압환자에서 전환효소 억제제와 유사하게 혈압과 단백뇨를 줄이는 효과를 보였으며, 부작용도 적었다는 임상시험결과도 있다[27]. 따라서 efonidipine은 고혈압환자에서 신장애가 있어도 부작용없이 단백뇨를 줄이고 혈압을 낮추는데 유용하게 사용될 수 있는 효과적인 항고혈압약제일 것으로 생각한다. 본 연구에서는 신장애가 있다고 판단되는 환자는 대상에서 제외하였다.

본 임상시험에서 NZ-105 뿐만 아니라 Nicardipine을 투여받은 모든 피험자에서 중대한 이상반응을 나타낸 사례는 없었다. 투여 기간 동안 NZ-105군 14명(31.1%)에서 총 17건의 이상반응이 보고 되었으며, 가장 흔한 이상반응으로는 두통이었다. NZ-105와 관련된 이상반응들은 기존에 알려진 바 있는 칼슘차단제의 이상반응과[2,28] 유사하였으며, 대부분 경증으로 전반적인 안전성은 우수한 것으로 판단된다. 기존의 임상시험에서는 비교적 드문 복부팽만감을 호소한 피험자가 1명 있었으나 평소에 위장기능장애가 있었던 환자로서 약물과의 관련이 있을 가능성은 있으나 비교적 낮을 것으로 추정된다. 복부팽만감의 증상이 일상생활에 지장이 없는 경증이었고, 투여 중 별다른 조치나 용량조절 없이 저절로 소실하였기 때문에 임상진료에서는 그다지 문제가 되는 이상반응은 아닌 것으로 판단된다.

이번 연구는 칼슘길항제인 NZ-105와 Nicardipine의 혈압강하 효과와 안전성을 직접 비교하는 임상시험으로서 두 집단간의 인구동태학적 특성이나 이학적

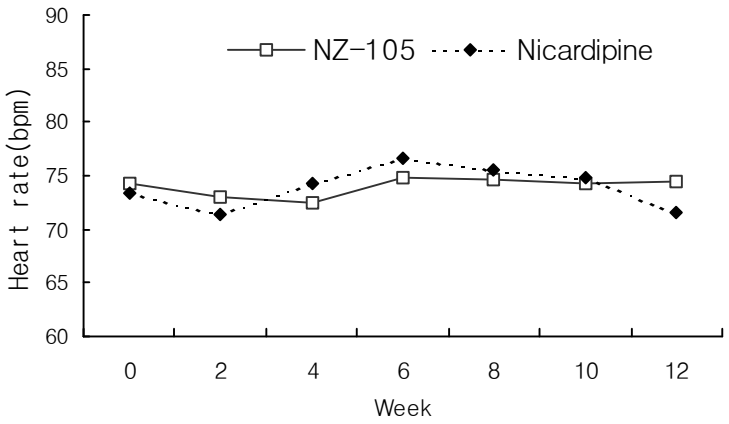


Fig 5. Changes in heart rate during treatment (p-value=ns)

검사 및 실험실 검사수치상 유사한 집단이어야 한다. 이를 위해 비록 공개임상시험이었지만 약물배정은 무작위로 하였고, 배정 후 두 집단간 비교시 모든 면에서 유의한 차이가 없었으며, 추적완료나 탈락에 있어서도 차이가 없어서 두 약물간의 직접비교는 타당한 것으로 판단된다. 또한 일부 피험자들이 중도 탈락하였지만 PP 분석결과와 ITT 분석결과가 일치하여 중도탈락에 따른 선택적인 오차는 없었던 것으로 판단되며, 따라서 두 군간의 비교에 있어서도 타당성이 있다고 하겠다.

결론적으로 본태성 고혈압환자에서 염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®) 20mg 또는 40mg을 12주간 투여한 결과 임상적으로 유의하게 혈압을 하강시켰으며, 대조약 Nicardipine 40mg 또는 80mg을 12주간 투여한 결과와 비교시 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이상반응의 발현율도 Nicardipine 비교하여 차이가 없었으며, 대부분 경증이었다. 따라서 NZ-105는 본태성 고혈압 환자에서 사용할 수 있는 효과적이고 안전한 약물이며, Nicardipine과 유사한 유효성과 안전성을 보이는 우수한 항고혈압제라고 할 수 있다.

요 약

연구배경 : 고혈압의 치료는 항고혈압제를 장기적으로 투여하여 혈압을 지속적으로 정상으로 유지시키고 합병증 발생을 억제하는 것이므로 항고혈압제는 효과가 지속적이고 부작용이 적어야 한다. 칼슘길항제는 세포막의 전압 의존성 칼슘통로를 차단하여 세포내로의 칼슘 유입을 막아서 심근의 수축력을 저하시키고 혈관 평활근 이완으로 말초혈관이 확장되어 혈압 강하 작용을 한다. 염산에포니디핀 (NZ-105, 핀테20정®)은 일본에서 개발된 1,4-dihydroxy-pyridine-5-phosphate계 유도체로, L형과 T형 칼슘통로에 모두 작용하는 칼슘길항제이다. 본태성 고혈압 환자를 대상으로 대조약물로서 위약이 아닌 같은 칼슘길항제 약물의 하나인 Nicardipine을 사용하여 국내에서 NZ-105의 유효성과 안전성을 평가하였다.

방법 : 본 임상시험은 무작위 배정, 비교약물 대조, 공개 시험으로 총 3개 임상시험기관에서 실시되었으며, 본태성 고혈압으로 진단된 86명 (NZ-105 투여군 45명, Nicardipine 투여군 41명)에서 약물투여가 이루어졌으며, 이들에서 유효성 평가를 위한 ITT 분석이 이루어졌다. 이들 중 임상시험을 완료한 피험자는 70명이었고 이들 중 연구계획대로 시험이 완료된 62명 (NZ-105군 31명, Nicardipine군 31명)을 대상으로 PP 분석을 하였다. 초기 용량은 NZ-105는 20mg, Nicardipine (페르디핀 서방캅셀®, Nicardipine HCl)은 40mg으로 시작하였고, 4주후 혈압 조절이 되지 않았다고 판단된 환자는 용량을 2배로 각각 증량하여 총 12주간 복용하였다.

결과 : ITT 분석결과 12주후 평균좌위혈압이 NZ-105군에서 수축기 14.0 mmHg (±15.8), 이완기 8.2 mmHg (±10.8) 하강하여, Nicardipine군의 수축기 15.6 mmHg (±14.7), 이완기 7.0 mmHg (±8.4) 하강한 것과 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05). 전반적인 유용도를 평가한 결과, NZ-105군에서 약간 유용 이상에 해당되는 환자는 66.7% (30/45)로, Nicardipine군의 68.3% (28/41)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05). PP 분석결과 12주후 평균좌위혈압이 NZ-105군에서 수축기 15.3 mmHg (±16.2), 이완기 9.3 mmHg (±11.5)로, Nicardipine군의 수축기 17.0 mmHg (±14.9), 이완기 7.8 mmHg (±8.3)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05). 전반적인 유용도를 평가한 결과, NZ-105군에서 유용에 해당되는 환자는 74.2% (23/31)로, Nicardipine군의 77.4% (24/31)와 비교하여 유의한 차이가 없었다 (P>0.05). 본 임상시험에서 중대한 이상반응을 나타낸 사례는 없었다. 임상시험 기간 동안 NZ-105군은 14명 (31.1%)에서 17건의 이상반응이 보고되었으며, Nicardipine군은 14명 (34.1%)에서 18건의 이상반응이 보고되어 두 집단간의 유의한 차이는 없었다 (P>0.05). 대부분의 이상반응은 경증이었으며, 시간이 경과한 후 소실되었다. 체중, 심박수, 심전도를 측정한

결과 baseline에 비해서 두 군 모두에서 특별한 변화가 관찰되지 않았다. 고혈압환자에서 NZ-105 20mg 또는 40mg을 12주간 투여한 결과 임상적으로 유의하게 혈압을 강하시켰으며, 대조약 Nicardipine 40mg 또는 80mg을 12주간 투여한 결과와 비교시 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

결론 : 위의 결과로 볼 때 NZ-105는 본태성 고혈압 환자에서 사용할 수 있는 효과적이고 안전한 약물이며, Nicardipine과 유사한 유효성과 안전성을 보이는 약물이다.

참고문헌

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-46.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med 1999;341:1447-57.
3. Chalmers J. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: guidelines subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.
4. McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. Physiol Rev 1994;74:365-507.
5. Ertel SI, Ertel EA. Low-voltage-activated T-type Ca 2+ channels. Trends Pharmacol Sci 1997;18: 37-42.
6. Tanaka H, Shigenobu K. Efonidipine hydrochloride: a dual blocker of L- and T-type ca(2+) channels. Cardiovasc Drug Rev 2002 Winter;20(1):81-92.
7. Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T, et al. Pharmacokinetics and safety of NZ-105 in healthy volunteers: single-dose and multiple-dose studies. Jpn J Clin Pharmacol Ther 1991;22(3): 673-83.
8. Nobuharu A, Yukihiko O, Tomohiro I, et al. Clinical use of Efonipine hydrochloride(NZ-105) 40 mg tablets in patients with essential hypertension. Clinical report 1996;30(12):3517-31.
9. Van der Vring J, Cleophas T, Van der Wall E, Niemeyer M. T-channel-selective calcium channel blockade: A promising therapeutic possibility, only preliminarily tested so far: A review of published data. Am J Ther 1999;6:229-33.
10. Hockermon GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997;37:361-96.
11. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. Pharmacol Rev 1992;44:363-76.
12. Striessnig J, Grabner M, Mitterdorfer J, Hering S, Sinnegger MJ, Glossmann H. Structural basis of drug binding to L Ca 2+channels. Trends Pharmacol Sci 1998;19:108-15.
13. Neelands TR, King AP, Macdonald RL. Functional expression of L-, N-, P/Q-, and R-type calcium channels in the human NT2-N cell line. J Neurophysiol 2000;84:2933-44.
14. Noll G, Luscher TF. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade. Cardiology 1998; 89(Suppl 1):10-15.
15. Mulder P, Richard V, Compagnon P, Henry JP, Lallemand F, Clozel JP, et al. Increased survival after long-term treatment with mibefradil, a selective T-channel calcium antagonist, in heart failure. J Am Coll Cardiol 1997;29:416-21.
16. Huang B, Qin D, Deng L, Boutjdir M, El-Sherif N. Reexpression of T-type Ca2+ channel gene and current in post-infarction remodeled rat left ventricle. Cardiovasc Res 2000;46:442-4.
17. Schmitt R, Clozel JP, Iberg N, Buhler FR.

Mibefradil prevents neointima formation after vascular injury in rats: possible role of the blockade of the T-type voltage-operated calcium channel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15: 1161-5.

18. Masuda Y, Tanaka S. Efonidipine hydrochloride: A new calcium antagonist. Cardiovasc Drug Rev 1994;12:123-35.
19. Kuramoto K, Ikeda M, Kaneko Y, Omae T, Yoshinaga K, Yamada K. Analysis of advancing age on the response to nicardipine among 467 adult hypertensive patients. J Hypertens 1991;9: 59-63.
20. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995;274: 620-5.
21. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. Hypertension 1999;33:24-31.
22. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. Am Heart J 1993;125:1148-54.
23. Tanaka H, Masumiya H, Sekine T, Sijuku T, Sugahara M, Taniguchi H, et al. Myocardial and vascular effects of efonidipine in vitro as compared with nifedipine, verapamil and diltiazem. Gen Pharmacol 1996;27:451-4.
24. Harada K, Nomura M, Nishikado A, Uehara K, Nakaya Y, Ito S. Clinical efficacy of efonidipine hydrochloride, a T-type calcium channel inhibitor, on sympathetic activities-Examination using spectral analysis of heart rate/blood pressure variabilities and ^{123}I- metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. Circ J 2003;67:139-45.
25. Hayashi K, Nagahama T, Oka K, Epstein M, Saruta T. Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. Hypertens Res 1996; 19:31-6.
26. Honda M, Hayashi K, Matsuda H, Kubota E, Tokuyama H, Okubo K, et al. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists in vivo. J Hypertens 2001;19: 2031-7.
27. Hayashi K, Kumagai H, Saruta T. Effect of Efonidipine and ACE Inhibitors on Proteinuria in Human Hypertension With Renal Impairment. Am J Hypertens 2003;16:116-22.
28. Conti CR, Pepine CJ, Feldman RL, Hill JA. Calcium antagonists. Cardiology 1985;72:297-321.

구리 지역에서 조사한 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률

한양대학교 의과대학 내과학교실
홍철호 · 김순길 · 홍택원 · 이 제 · 신진호
이재웅 · 김경수 · 김정현 · 임헌길 · 이방헌

=Abstract=

Awareness, Treatment and Control of Hypertension in urban Korean Hypertensive patients

Cheol-Ho Hong, M.D., **Sun-Gil Kim,** M.D., **Taek-Won Hong,** M.D., **Jae Lee, Jin-Ho Shin,** M.D., **Jae-Ung Lee,** M.D., **Kyung-Soo Kim,** M.D., **Jeong-Hyun Kim,** M.D., **Heon-Kil Lim,** M.D., and **Bang-Hun Lee,** M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University

Objectives: To validate the compliance of patients to the treatment of hypertension in an urban area of Korea, we investigated the awareness, treatment, and control of hypertension of patients of this area.

Methods: We surveyed 315 adults (173 males, 142 females) residing around Kuri City, Korea, whose systolic or diastolic blood pressures were over 140 or 90 mmHg respectively, and those who were taking anti-hypertensive therapy were also included. They were the candidates for the annual health check-up. Their median age was 56 years old (range: 27-81 years old). And the information on health behaviors related to hypertension was collected using a structured questionnaire.

Results: Only 64.8% (204/315) of them were aware of their hypertension. Of them 57.4% (117/204) of patients answered that they were taking anti-hypertensive therapy. Among them 67.5% were taking drug therapy alone, 7.7% were taking non-drug therapies such as exercise, weight reduction and low salt diet, and 24.8% were using both types of treatment. Among patients with hypertension, only 66.7% measured blood pressure regularly and 63.9% took anti-hypertensive drugs continuously. No more than 27.8% of patients knew the name of the drugs administered. Much of 89.5% of subjects were aware of the cardiovascular risk of hypertension. However only 23.9% (28/117) of patients who had taken therapy maintained their systolic and diastolic blood pressures under 140 and 90 mmHg respectively.

Conclusions: In spite of a comparatively high awareness of the risk of hypertension, the control of hypertension was quite unsatisfactory in this area.

Key Words: hypertension, awareness, treatment, control

서 론

고혈압은 심혈관질환 및 뇌혈관질환의 주요 위험인자이다. 그리고 고혈압을 치료함으로써 이러한 질환에 의한 위험도와 사망률을 감소시킬 수 있다는 것은 주지의 사실이다.[1-4] 우리나라에서는 최근 20～30년 동안 급속한 산업 발달에 따른 생활 환경의 서구화에 의하여 심혈관 및 뇌혈관 질환에 의한 사망률이 증가하고 있고, 고혈압의 유병률이 성인 인구의 20% 이상인 점을 생각할 때, 고혈압의 치료가 우리나라의 국민 보건에 중요한 문제가 아닐 수 없다.[5~8]

그러나 고혈압은 합병증이 생기기 전까지는 아무런 증상이 없는데 반하여, 장기적이고 지속적인 치료가 필요하다는 점에서 고혈압 관리의 어려움이 있다. 실제로 고혈압 환자가 자신이 질병을 인지하고 있는 정도(인지도)는 낮으며, 고혈압으로 진단된 사람 중에도 적절한 치료가 잘 되고 있지 않은 실정이다.[9] 그래서 고혈압 환자의 절반은 진단되지 않고, 진단된 환자의 절반은 치료를 받지 않으며, 치료 받고 있는 환자의 절반은 혈압조절이 적절하지 못하다고 주장하는 소위 'rule of halves'가 거론되었다.[10~11]

이러한 고혈압 관리 행태에 대한 조사는 국가 고혈압 관리 사업에 있어서 가장 기초적인 지표임에도 불구하고 우리나라에서는 전국적인 조사 결과는 없는 실정이며, 일부 지역적인 조사 보고가 되어 있다.[7,12]

저자들은 지역 사회 고혈압 관리 활동을 위한 기초자료로 활용하기 위해 건강 검진을 위해 내원한 고혈압 환자를 대상으로 하여, 환자 자신이 혈압이 높다는 사실을 알고 있느냐 하는 '인지도', 고혈압의 위험에 대한 인식도, 환자 자신이 치료를 받고 있느냐 하는 '치료률', 및 고혈압 치료로 적절한 혈압을 유지하고 있느냐 하는 '관리률'을 조사하였다. 또 이와 병행하여 고혈압 치료방법의 선택에 있어서 약물요법과 함께 생활습관개선요법을 병행하는 정도와 함께 약물 치료군에서 고혈압의 치료에 대한 순응도 및 사용중인 약물명 인지도 등을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 2001년 3월부터 2002년 2월까지 경기도 구리, 남양주 지역에서 건강검진을 위해 한양대학교 구리병원을 내원한 지역주민들 중에서 고혈압 환자 315명(남자 173명, 여자 142명)을 대상으로 하였다. 대상자는 평균 수축기혈압 140mmHg 이상 또는 평균 확장기혈압 90mmHg 이상인 경우와 현재 고혈압 치료를 받고 있는 환자를 포함시켰다.

2. 연구방법

1) 혈압측정

혈압 측정은 대상자를 좌위에서 최소 5분간 휴식하도록 한 뒤 5분 간격으로 2번 측정하여 평균하였다. JNC-VI 의 고혈압 정의에 근거하여 평균 수축기혈압 140mmHg이상 또는 평균 확장기혈압 90mmHg 이상을 고혈압으로 정의하였다.

2) 설문지 조사

본 연구는 설문지 조사를 통한 자료를 분석하여 실시하였다. 설문지 조사는 사전교육을 받은 의료인력들의 보조 하에 실시되었다. 설문지는 모두 24문항으로 되어 있으며 이 중 인구사회학적 특성 12문항, 고혈압에 관계된 것 12문항으로 구성하였으며, 고혈압의 인지여부, 치료 여부, 고혈압의 치료방법, 규칙적인 혈압 측정 여부, 강압제 투여 행태, 치료시 약물명 인식도, 고혈압의 위험도 인식도, 고혈압의 합병증에 대한 인식 여부를 설문지를 통해 조사하였다.

3) 자료처리 및 분석 방법

연령은 중앙값으로, 혈압은 평균±표준편차로 표시하였다. 수집된 자료는 SPSS V 10.0 에 의해 분석하였다. 비연속 변수는 χ^2-test, 연속변수는 student t-test로 검정하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 조사대상자의 일반적 특성

조사 대상자는 315명으로 남성이 173명 (54.9%), 여성이 142명 (45.1%)였다. 대상자의 연령의 중앙값은 56세 (범위 27～81세)였다. 남자의 경우 연령의 중앙값은 58세 (범위 27～81), 여자의 경우는 55세 (범위 40～78)였다. 대상자의 교육수준은 중졸이상이 33.3%였으며, 남자 41.6% 여자 23.3%로서 남자에서 교육수준이 다소 높았다 (p<0.001). 대상자 중 36.8%는 직업을 가지고 있었고, 남자의 경우 여자보다 직업을 가지고 있는 경우가 많았다 (남자 53.2%, 여자 16.9%) (p<0.001). 연구 대상자의 평균 수축기혈압은 152.8 ±14.2mmHg 였고,평균 확장기 혈압은 94.5± 8.6 mmHg 이었으며, 평균 수축기, 확장기 혈압의 남녀간 차이는 없었다 (Table 1).

2. 고혈압의 인지도

전체 고혈압 환자 315명중 자신이 고혈압이라고 알고 있는 사람은 204명으로 고혈압의 인지도는 64.8%였고, 남자의 경우는 66.5%, 여자의 경우는 62.7%로 남녀간의 인지도의 차이는 없었다 (Table 2).

3. 고혈압의 치료률

자신이 고혈압이라고 알고 있는 고혈압 인지군 204명 중 약물요법 또는 비약물요법으로 고혈압 치료를 받고 있는 환자는 117명으로 고혈압의 치료률은 57.4%였다. 남녀별 치료률은 남자에서 50.4%, 여자에서 66.3%로서, 여자에서 치료률이 높았다 (p<0.05) (Table 2). 고혈압 치료군 117명 중 고혈압에 대한 치료방법으로는, 약물요법만 한다고 대답한 사람이 67.5%, 운동요법, 저염식 또는 체중감량 등 비약물요

Table 1. General characteristics of subjective patients.

	All (n=315)	Men (n=173)	Women (n=142)	p
Age (years)*	56 (27-81)	58 (27-81)	55 (40-78)	NS
Height (cm)	160.0±9.0	167.0±15.8	153.5±6.3	<0.001
Weight (kg)	64.7±10.1	68.9±9.9	59.5±9.7	<0.001
SBP (mmHg)	152.8±14.2	154.4±14.9	150.8±13.1	NS
DBP (mmHg)	94.5±8.6	95.1±9.5	93.7±7.5	NS
Education (≥9years)	33.3%	41.6%	23.2%	<0.001
Employment	36.8%	53.2%	16.9%	<0.001

*Age: median(range), SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, NS: not significant

Table 2. Awareness, treatment and control rates of hypertension.

	All	Men	Women	p
Awareness	64.8% (204/315)	66.5% (115/173)	62.7% (89/142)	NS
Treatment	57.4% (117/204)	50.4% (58/115)	66.3% (59/89)	<0.05
Control	23.9% (28/117)	22.4% (13/58)	25.4% (15/59)	NS

NS: not significant

법만 한다고 대답한 사람이 7.7%, 두 가지 치료를 병용한다는 환자는 24.8%였다. 그리고 남녀별 치료 방법을 비교해 보면 약물 치료만 실시하고 있는 사람은 여자에 많았고 (남자 50.0%, 여자 84.7%, p<0.001), 생활습관개선요법의 시행은 남자에서 많았다 (남자 50.0%, 여자 15.3%, p<0.001)(Table 3).

4. 고혈압의 관리률

고혈압 치료군 117명 중 수축기혈압 140mmHg, 확장기혈압 90mmHg 미만으로 조절되고 있는 관리군은 단지 28명으로 관리률은 23.9%에 지나지 않았다 (Table 2). 수축기혈압 160 mmHg, 확장기혈압 95 mmHg 미만을 치료 목표로 하는 경우에는 관리률은 52.1%였다.

5. 고혈압 치료 순응도와 치료 지속도

본 연구에서는 고혈압 치료순응도 및 치료지속도를 알아보기 위해 규칙적으로 혈압을 측정하는지 여부, 규칙적으로 약물을 복용하는지 여부, 및 약물명 인식도를 조사하였다. 고혈압 치료군 117명 중 적어도 1달에 1번 이상 규칙적으로 혈압을 측정한다고 대답한 환자는 59.8%이었고, 남자의 경우 74.1%로서 여자의 경우 45.8%보다 많았다 (p<0.05)(Table 4). 최근 6개월동안 1주일 이상 약물 복용을 거른 사람 또는 평균 1주일에 하루 이상 약물 복용을 거른 사람을 제외한 경우를 지속적인 투약으로 정할 때, 치료군 중 약물요법을 하는 환자 108명에서 약물을 규칙적으로 복용하고 있는 사람은 63.9%였다. 남녀별로는 남자에서 82.4%, 여자에서 47.4%로 남자가 더 많았다 (p<0.001). 또 약물 치료군에서 현재 투약 중인 약물명을 알고 있는 사람은 27.8%에 불과하였고 남녀 간에 차이는 없었다 (Table 4).

수축기혈압 140mmHg, 확장기혈압 90mmHg 미만으로 조절되고 있는 관리군과 적절한 혈압 조절이 되지 않는 비관리군 사이에 규칙적인 혈압 측정 여부, 약물복용 여부, 약물명 인식도를 비교하여 보았을 때, 규칙적으로 혈압을 측정한다고 대답한 사람은 관리군에서 78.6%, 비관리군에서 53.9%로서 관리군에서 높

Table 3. Treatment modality of hypertensive patients.

	All	Men	Women	p
Drugs only	67.5% (79/117)	50.0% (29/58)	84.7% (50/59)	<0.001
LSM only	7.7% (9/117)	12.1% (7/58)	3.4% (2/59)	<0.001
Drugs+LSM	24.8% (29/117)	37.9% (22/58)	11.9% (7/59)	<0.05

LSM: life style modification

Table 4. Compliance to control of hypertension compared between male and female patients.

	All	Men	Women	p
Regular BP measure	59.8% (70/117)	74.1% (43/58)	45.8% (27/59)	<0.05
Continuous Drugs	63.9% (69/108)	82.4% (42/51)	47.4% (27/57)	<0.05
Knowledge of drugs	27.8% (30/108)	31.4% (16/51)	24.6% (14/57)	NS

NS: not significant

Table 5. Compliance to control of hypertension compared between controlled and uncontrolled patients.

	All	Men	Women	p
Regular BP measure	59.8% (70/117)	78.6% (22/28)	53.9% (48/89)	<0.05
Continuous Drugs	63.9% (69/108)	83.3% (20/24)	58.3% (49/84)	<0.05
Knowledge of drugs	27.8% (30/108)	37.5% (9/24)	25.0% (21/84)	NS

NS: not significant

았다 ($p<0.05$). 지속적인 약물 복용률은 관리군에서 83.3%, 비관리군에서 58.3%로서 역시 관리군에서 높았다 ($p<0.05$). 그러나 약물명 인식도는 두군 간에 차이가 었었다 (Table 5).

6. 고혈압의 위험 인식도

연구 대상자에게 고혈압이 심장 질환 또는 뇌혈관 질환의 원인이 되느냐는 질문으로 고혈압의 위험 인식도를 조사하였다. 연구대상자 315명 중 91.4%가 고혈압의 위험도를 인식하고 있었다.

7. 고혈압 치료군과 비치료군간 혈압 및 위험 인식도

고혈압 치료군과 비치료군 간의 수축기 혈압과 확장기 혈압과 고혈압에 대한 위험 인식도를 비교하였다. 고혈압 치료군에서 수축기혈압은 152±13.5 mmHg 였고, 비치료군에서는 155.7±15.2 mmHg로 두 군 간의 차이는 없었고 ($p=0.318$), 확장기혈압은 치료군에서 90.2±6.9 mmHg, 비치료군에서 97.4±8.0 mmHg 으로 치료군에서 유의하게 낮았다 ($p<0.001$).

고혈압 인지군 204명중 고혈압이 위험하다고 인식하고 있는 사람은 93.1%였다. 치료군 117명 중에서 위험도 인식도는 93.2%이고, 비치료군은 93.1% (87명중 81명)로서, 치료군과 비치료군간의 위험 인식도의 차이는 없었다.

고 찰

본 연구는 수도권의 한 위성도시 지역사회에서의 고혈압의 인지도와 고혈압 관리 행태를 알아본 단면조사이다. 건강 검진을 위해 내원한 고혈압 환자를 대상으로 조사하였으므로 이 지역 인구의 대표성을 가지지 못하였으나, 대부분 대상자가 이 지역에 거주하는 사람이므로, 이 지역의 고혈압 환자에서 고혈압 관리 행태를 추정할 수 있었다.

이 지역의 고혈압 환자에 있어서 고혈압 인지도는 64.8%, 치료률은 57.4% 이었으나, 수축기혈압 140 mmHg 및 확장기혈압 90mmHg 미만으로 조절되고 있는 관리률은 23.9%이었다. 이는 고혈압 환자 100명 중 적절한 고혈압 관리가 되고 있는 사람은 약 9명에 지나지 않음을 의미한다. 대부분의 국내외 조사 결과도 마찬가지로 이와 같이 고혈압 관리가 아주 불충분함을 보여 주고 있다.[5,7,9~12] 미국에서 1991년과 1994년 사이에 조사한 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III의 Phase 2 결과[13]에서 보면 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률이 각각 68%, 54% 및 27%라고 하여, 본 조사와 비슷한 결과를 보여 주고 있다. 우리나라에서는 안산 지역 주민을 대상으로 한 조사에서 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률이 각각 24.6%, 78.6% 및 24.3%라고 보고한 바 있다.[12] 본 조사에 비해서 인지도가 낮은 이유는 첫째 안산 조사에서는 전체 주민에서 표본 추출을 하였고, 그 대상자가 18세 이상의 성인으로서 비교적 젊은 연

령층이 많이 포함되어 있고, 둘째로 본 조사에서는 건강 검진을 위해 내원한 고혈압 환자를 대상으로 했기 때문에 안산 조사의 대상자에 비하여 비교적 건강 관리에 관심이 많은 사람이 포함되었기 때문일 것이다. 그리고 우리나라 농어촌지역 주민을 대상으로 한 연구에서는 고혈압의 인지도는 51.7%, 치료률은 55.6%, 관리률은 50.4%로 보고하였다.[7] 이 조사에서 관리률이 높은 이유는 목표 혈압을 수축기혈압 160mmHg 및 확장기혈압 95mmHg 미만으로 하였기 때문이며, 목표 혈압을 수축기혈압 140mmHg 및 확장기혈압 90mmHg 미만으로 했을 때는 관리률이 25.9%로서 본 연구와 비슷하였다. 그러나 역시 농촌 지역 주민을 대상으로 하였기 때문에 인지도 및 치료률은 다소 낮았다.

고혈압 관리에 있어서 고혈압의 인지도와 함께 치료 순응도가 중요하다. 본연구에서는 치료 순응도를 간접적으로 알아보기 위해 규칙적으로 혈압을 측정하는지 여부와 지속적으로 약물을 복용하는지 여부, 약물명 인식도를 조사하였다. 규칙적으로 혈압을 측정하는지 여부는 최근 6개월 동안 1개월에 1회 이상 혈압을 측정하는 경우 규칙적으로 혈압을 측정한다고 보았다. 고혈압 치료군 중 규칙적으로 혈압을 측정하는 사람은 59.8%으로 남자 (74.1%)가 여자 (45.8%)에 비해 많았다 ($p<0.05$). 혈압을 적절하게 조절하고 있는 관리군에서 비관리군에 비해 규칙적으로 혈압을 측정하는 경우가 많았다 (78.6% 및 53.9%).

규칙적으로 약물을 복용하는지 여부는 pill count와 같은 객관적인 방법을 사용할 수 없었기 때문에 최근 6개월동안 1주일 이상 약물 복용을 거른 사람 또는 평균 1주일에 하루 이상 약물 복용을 거른 사람을 불규칙적으로 약물을 복용하는 사람으로 분류하였다. 고혈압 치료군중 규칙적으로 약물을 복용하는 사람은 63.9%으로 남자가 여자에 비해 많았고 (82.4% 및 47.4%), 고혈압 관리군에서 비관리군에 비해 규칙적으로 약물을 복용하는 사람이 많았다 (83.3% 및 58.3%). 약물명 인식도는 27.8%로서 우리나라 농촌 지역 주민을 대상으로 한 연구에서 11.4%로 보고한 것에 비하여 비교적 높았다.[7] 그리고 약물명 인식도는 남녀간, 관리군 및 비관리군간의 차이는 없었다.

남자에서 여자에 비해 규칙적으로 혈압을 측정하는 경우와 규칙적으로 약물을 복용하는 경우가 많은 것으로 보아, 고혈압 치료의 순응도가 남자에서 높은 것으로 나타났다. 이는 본 연구에서 여성에서 남성 보다 고혈압 치료률이 높은데 반하여 (66.3% 및 50.4%) 관리률은 두 군 간에 차이가 없는 결과의 설명이 될 수 있다. 또 이러한 사실은 교육 수준이 남자가 여자에 비해 유의하게 높고, 취업률이 남성에서 높은 것으로 보아 사회 활동에서 남성이 활발하다는 점과 연관지어 생각 해 볼 수 있었다.

관리군에서 비관리군에 비해 규칙적으로 혈압을 측정하고, 계속적으로 약물을 복용하는 경우가 많은 점으로 보아 관리군에서 고혈압 관리에 대한 순응도가 높음을 알 수 있었다. 물론 본 연구가 단면 연구이기 때문에 순응도의 개선이 혈압 관리에 미치는 장기적인 영향을 확증하기에는 한계가 있지만, 규칙적인 혈압측정 등을 통한 관리 노력과, 혈압약 복용에 대한 순응도의 개선에 의해 효과적인 혈압 관리가 이루어지리라는 점을 시사하고 있다.

고혈압 치료에 있어서 약물 치료뿐만 아니라 생활습관개선요법의 중요하다는 점은 주지의 사실이나, 본 연구에서는 고혈압 치료군의 32.5%에서만 규칙적인 운동, 저염식 또는 체중 감량 등의 비약물 요법을 시행하고 있었다. 생활습관개선요법은 환자에 대한 꾸준한 교육에 의하여 지속적으로 이루어질 수 있다는 점을 생각할 때, 교육을 담당하고 있는 보건 사업 담당자와 의료인들의 전향적인 자세의 변화가 요구된다고 하겠다. 한편, 약물 치료자 중 현재 복용하고 있는 강압제의 약명을 알고 있는 인지도는 27.8%에 불과한 것으로 나타났다. 이러한 결과도 역시 고혈압 관리에 있어서 의료인의 의한 환자 교육의 문제점이라고 생각된다.

본 연구에서 여성 고혈압 환자에서 남자보다 치료률이 높게 나타나는 점은 우리나라 의료 보험 제도 내에서, 여성의 의료 기관 이용률이 높은 점을 반영하

는 것으로 보이며 바람직한 결과이다. 그러나 이러한 높은 치료률에도 불구하고 관리률은 남녀간 차이가 없는 점, 여성에서 규칙적이고 지속적인 고혈압 관리를 위한 치료 순응도가 낮은 점, 그리고 고혈압 치료의 선택에 있어서도 약물 요법에만 의존하고 생활 습관 개선 요법을 실시하는 경우가 적은 점 등은 여성 고혈압 관리에 있어서 더욱 세심한 배려가 필요하다 하겠다.

세계 각국에서는 고혈압 관리를 위해, 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률을 향상시키기 위하여 다양한 노력을 기울이고 있다.[14-22] 미국의 NHANES 보고에 의하면 1976년부터 시작하여 대규모 국가적인 홍보 및 교육 사업에 의하여 1976년 고혈압 인지도, 치료률, 및 관리률이 각각 51%, 31%, 및 10%에 불과하던 것이 2000년에는 각각 70%, 59% 및 34%로 향상되었다고 한다.[13] 그러나 오스트리아에서 실시된 조사에 의하면 다양한 대국민 홍보와 교육에도 불구하고 최근 20년간 고혈압의 인지도가 향상되지 않았음을 보고하고, 그 이유로는 일시적인 고혈압에 대한 교육은 고혈압 관리에 크게 영향을 미치지 못한다고 설명하고 지속적인 고혈압 관리를 위한 노력이 중요함을 강조하였다.[14]

결론적으로 성공적인 고혈압의 관리를 위해서는 고혈압의 위험성에 대한 장기적이고 꾸준한 홍보와 교육이 필요하며, 고혈압의 인지도를 높이기 위하여 전체 주민을 대상으로 정기적인 검진에 의하여 고혈압 환자의 발견에 주력해야 한다. 그리고 치료률과 관리률의 향상을 위해서는 고혈압 환자에 대한 고혈압의 위험성과 적극적인 치료의 필요성에 대하여 장기적이고 지속적인 교육이 실시되어야 하며, 보건 사업 종사자와 의료인들은 적극적인 고혈압 관리에 대한 전향적인 자세 변화가 있어야 하겠다.

요 약

연구배경 및 목적 : 고혈압은 중요한 심혈관계 위험인자로써 장기적인 치료가 요구된다. 그러므로 고혈압 관리에 있어서 고혈압 환자의 위험 인식도, 치료 순응도 및 적절한 목표 혈압을 유지할 수 있는 수준의 치료가 필요하다. 이에 저자들은 고혈압 환자에서 고혈압의 인지도, 치료률 및 관리률을 조사하였다.

방법 : 경기도 구리시 지역의 건강 검진에서 평균 수축기혈압 140mmHg 또는 확장기혈압 90mmHg이상, 또는 현재 고혈압 치료중인 환자 315명 (남자 173명, 여자 142명)을 대상으로 하였다. 연령 중앙값은 56세 (범위 27세~81세)였다. 설문지 조사를 분석에 이용하였다.

결과 : 환자 본인이 고혈압인지 알고 있는 인지도는 64.8% (315명중 204명)였다. 고혈압 치료를 하고 있다고 대답한 환자 (치료률)는 57.4% (204명중 117명)였으며, 그 중 약물 요법만 한다는 환자는 67.5%, 운동, 체중감량 또는 저염식으로 생활습관개선요법을 한다는 환자는 7.7%, 두 가지 치료를 병용한다는 환자는 24.8%였다. 고혈압 치료 환자중 규칙적으로 혈압 측정을 하는 환자와 규칙적으로 약물 복용한다는 환자는 각각 59.8% 및 63.9%였다. 자기가 복용하는 약물명을 인지하고 있는 환자는 27.8% (108명중 30명)였다. 고혈압에 대한 위험 인식도는 89.5%였다. 목표 혈압 수축기 및 확장기혈압이 140 및 90 미만으로 조절되는 환자는 23.9% (관리률: 117명중 28명)였다.

결론 : 대상 주민의 고혈압 인지도와 치료률은 비교적 높은 편이었다. 그러나 비교적 높은 고혈압에 대한 위험 인식도에도 불구하고, 관리률이 낮아 적절한 고혈압 치료가 되지 않고 있었다. 특히 생활 개선요법 실시율이 낮고 복용 중인 약물명 인지도가 낮은 점은 고혈압 환자에 대한 교육이 더욱 절실하다 하겠다.

참고문헌

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993;153:186-208.
2. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. Hypertension 2000;35:539- 543.
3. ALLHAT Cooperative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretics. JAMA 2002;288:2981-2997.
4. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of mild hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270:403-408.
5. Kim JS, Jones DW, Kim SJ, Hong YP. Hypertension in Korea: a national survey. Am J Prev Med 1994; 10:200-204.
6. 대한공중보건의사협의회, 오병희, 김창엽, 이건세, 강영호, 이영조, 등. 우리 나라 농어촌 지역 성인의 고혈압 유병률. 대한내과학회지 1999;56:299-316.
7. 김창엽, 이건세, 강영호, 임 준, 최용준, 이해국, 등. 우리 나라 농어촌지역 성인의 고혈압 관련 행태. 예방의학회지 2000;33:56-68.
8. Jee SH, Appel LJ, Suh I, Whelton PK, Kim IS. Prevalence of cardiovascular risk factors in South Korean adults: results from the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) Study. Ann Epidemiol 1998;8:14-21.
9. Jones DW, Kim JS, Kim SJ, Hong YP. Hypertension awareness, treatment and control rates for an Asian population: results from a national survey in Korea. Ethn Health 1996;1: 269-273.
10. Beevers DG, MacGregor GA. Hypertension in practice. London, Martin Dunitz Ltd. 1987:p.17 -18.
11. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995;26:60-69.
12. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: Ansan study. J Hypertens 2001;19:1523-1532.
13. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2572.
14. Shmeiser-Rieder A, Kunze U. Blood pressure awareness in Austria: A 20-year evaluation, 1978-1998. Eur Heart J 2000;21:414-420
15. Ibrahim MM, Rizk H, Appel LJ, El Aroussy WE, Helmy S, Sharaf Y, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in Egypt. Results from the Egyptian National Hypertension Project (NHP). NHP Investigative Team. Hypertension 1995;26:886-890.
16. Gupta R, Guptha S, Gupta VP, Prakash H. Prevalence and determinants of hypertension in the urban population of Jaipur in western India. J Hypertens 1995;13:1193-1200.
17. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for

England 1994. J Hypertens 1998;16:747-752.
18. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalak is TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. Am J Hypertens 1999;12: 959-965.
19. Du X. Prevalence, treatment, control, and awareness of high blood pressure and the risk of stroke in Northwest England. Prev Med 2000;30: 288-294.
20. Fuentes R, Ilnaniemi N, Laurikainen E, Tuomilehto J, Nissinen A. Hypertension In developing economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. J Hypertens 2000;18:521-529.
21. Stein AD, Stoyanovsky V, Mincheva V, Dimitrov E, Hodjeva D, Petkov A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a working Bulgarian population. Eur J Epidemiol 2000;16:265-270.
22. Joffres MR, Hamet P, Rabkin SW, Gelskey D, Hogan K, Fodor G, Canadian Health Surveys Research Group. Prevalence, control and awareness of high blood pressure among Canadian adults. Can Med Assoc J 1992;146: 1997-2005.

본태성 고혈압 환자에서 Cilnidipine (Cinalong®)의 유효성 및 안정성 평가

전남대학교병원 심장센터[1], 전남대학교 의과학연구소[1],
서남의대 내과학교실[2], 전주예수병원 순환기내과[3]

홍영준[1] · 정명호[1] · 김 청[1] · 이경옥[1] · 임상춘[1] · 임지현[1] · 박형욱[1] · 김한균[1]
박옥영[2] · 박우석[3] · 김주한[1] · 김 원[1] · 안영근[1] · 조정관[1] · 박종춘[1] · 강정채[1]

=Abstract=

The Efficacy and Safety of Cilnidipine in Patients with Essential Hypertension

Young-Joon Hong, M.D.[1], **Myung-Ho Jeong,** M.D.[1], **Chung Kim,** RN[1], **Kyung-Ok Lee,** RN[1], **Sang-Chun Lim,** RN[1], **Ji-Hyun Lim,** M.D.[1], **Hyung-Wook Park,** M.D.[1], **Han-Gyun Kim,** M.D.[1], **Ok-Young Park,** M.D.[2], **Woo-Seok Park,** M.D.[3], **Ju-Han Kim,** M.D.[1], **Weon Kim,** M.D.[1], **Young-Keun Ahn,** M.D.[1], **Jeong-Gwan Cho,** M.D.[1], **Jong-Chun Park,** M.D.[1], and **Jung-Chaee Kang,** M.D.[1]

The Heart Center of Chonnam National University Hospital[1], Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences[1], Gwangju, Seonam University College of Medicine[2], Namwon, Jeon-ju Presbyterian Hospital[3], Jeon-ju, Korea

Background: Cilnidipine is a new and unique 1, 4-dihydropyridine calcium antagonist that has both L-type and N-type voltage-dependent calcium channel blocking actions. The aim of this study is to confirm the therapeutic efficacy and tolerance of cilnidipine (Cinalong®) in patients with essential hypertension.

Methods: A total of 20 patients (57.7±11.6 years, male 40.0%) with essential hypertension whose systolic blood pressure (SBP)≥160mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP)≥95mmHg were enrolled. They received 10mg cilnidipine once a day for 4 weeks, and if antihypertensive effect was inadequate, the dose was titrated up to 20 mg and administered for another 4 weeks.

Results: Two patients were dropped-out because of headache and abdominal pain. SBP, DBP and mean blood pressure were significantly decreased at 4 weeks after treatment and lasted constantly up to 8 weeks of treatment. Normalization of blood pressure was observed in 5 patients (27.8%) and effective decrease of blood pressure defined as either blood pressure less than 140/80mmHg or decrease of DBP more than 10mmHg was observed in 10 patients (55.6%). Total number of effective antihypertensive effect was observed in 15 patients (83.3%). There were neither serious adverse clinical and laboratory side effects during treatment. Electrocardiographic and echocardiographic indices for left ventricular hypertrophy were not changed after the short course of clinidipine therapy.

Conclusions: Cilnidipine once a day is effective to control blood pressure without serious adverse effects in patients with essential hypertension.

Key Words: Hypertension, Ventricles, Hypertrophy, Calcium

서 론

칼슘 통로 차단제는 지난 20 여 년 동안 고혈압, 허혈성 심질환, 부정맥 등의 여러 심장 질환에 중요한 약제로 특히 고혈압 환자에서 칼슘 통로 차단제는 혈압 조절을 통하여 심혈관계 합병증의 예방에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있다.[1~3] 칼슘 통로 차단제에는 phenylalkylamines, dihydropyridines, benzothiazepines 등 세 가지 종류가 있고 이들은 심근 세포, 심장 전도 조직, 혈관에 대해 각기 독특한 작용을 가지고 있다.[4]

초기에 개발된 속효성 (short-acting) 칼슘 통로 차단제의 경우 우수한 강압 효과로 인해 고혈압 치료에 널리 사용되었지만 반면 급성 심근경색증과 같은 심혈관계 부작용으로 인한 사망률 증가로 문제가 제기되었다.[5~6] 이후 작용이 보다 완만하고 장시간 효과가 지속되는 지속성 (long-acting) 칼슘 통로 차단제가 개발되어 고혈압의 치료에 있어 심혈관계 합병증의 증가 없이 사용되고 있다.[7]

Dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제는 당 대사나 지질 대사에 나쁜 영향을 미치지 않고 전신 혈관, 신동맥과 관상동맥을 확장시키는 유용한 작용 때문에 적응증이 매우 넓다.[8] 대부분의 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제는 L형 칼슘 통로를 통한 칼슘 이온의 유입을 억제함으로써 그 효과를 나타낸다. 최근에 개발된 2세대 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제인 cilnidipine은 L형 칼슘 통로 뿐 아니라 N형 칼슘 통로까지 동시에 차단할 수 있어 심박수나 혈중 카테콜아민치의 증가 없이 강압 효과를 나타낸다고 보고 되었다.[9]

Cilnidipine은 일본을 비롯한 세계 여러 나라에서 고혈압 환자에서 강압 효과 및 안정성이 입증되어 널리 사용되고 있다. 하지만 우리나라에서는 아직 임상 연구 보고가 많지 않아, 한국인 고혈압 환자에서 cilnidipine의 강압 효과 및 안정성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 5월부터 2003년 4월까지 전남대학교병원 순환기내과에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단된 만 18세 이상 74세 이하의 성인 남녀를 대상으로 하였다. 관찰기의 두 시점 (시험약 투여 직전 및 그 2주전)에 측정한 혈압이 안정되고 그 두 시점의 측정 평균치가 수축기 혈압이 160mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 95mmHg 이상인 본태성 고혈압 환자 중 본 임상 시험의 개요를 설명 받고 동의서에 서명한 환자를 대상으로 하였다. 수축기 혈압이 200mmHg 또는 확장기 혈압이 120mmHg 이상의 중증 고혈압 환자, 이차성 고혈압 환자, 기립성 저혈압 환자 (기립 후 2분 후 수축기 혈압이 20mmHg 이상 하강되는 환자), 치료되지 않은 울혈성 심부전증 환자, 좌심실 유출로 폐쇄증 환자, 불안정형 협심증 환자, 분당 50회 미만의 서맥 및 분당 100회 이상의 빈맥 환자, 임상 시험 시작 1개월 이내에 심근경색 또는 뇌졸중의 병력이 있는 환자, 2도 이상의 방실차단 및 좌각 차단 환자, transaminase 수치가 정상 범위 상한치의 2배 이상인 간 기능 이상 환자, 혈청 크레아티닌 수치가 2mg/dL 이상의 신 기능 이상 환자, 혈색소 수치 10mg/dL 미만인 빈혈 환자, 만성 설사환자, 궤양성 직장 결장염, 국한성 장염의 병력이 있는 환자, dihydrophyrine계 약물에 과민증의 병력이 있는 환자, 임산부, 수유 중인 경우에는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

본 연구에서는 8주간 cilnidipine (Cinalong®)을 투여하여 관찰기와 약물 투여기에 혈압 강하 정도와 약물에 의한 임상적 및 검사실 소견에서의 부작용을 관찰함으로써 약물의 유효성과 안정성을 평가하였다. 본 연구의 참여 군에서는 2예 (10.0%)에서만 다른 종류의 항고혈압제를 복용하고 있었고 이 2예의 경우 기존 약제의 효과를 제거하기 위하여 2주간 기존 약제

를 끊고 연구에 참여시켰다.

약물 투여는 cilnidipine 10mg을 1일 1회 아침 식전에 투여하는 것을 원칙으로 하였다. Cilnidipine 10mg을 4주간 투여 이후에 충분한 강압 효과 (혈압<140/90 mmHg 또는 확장기 혈압 감소 정도>10mmHg)가 있는 경우에는 cilnidipine 10mg을 그대로 4주간 추가 투여 하였으며 강압 효과가 불충분한 경우에는 20mg으로 증량하여 4주간 투여 하였는데 본 연구의 대상군에서는 4예 (20.0%)에서만 강압 효과가 불충분하여 20mg으로 증량하여 투여하였다.

약물 투여 기간 동안 약물의 유효성 및 안정성의 평가에 영향을 미칠 수 있는 약제를 제외한 다른 약제는 병용 투여 하였으나 cilnidipine 이외 다른 항 고혈압제제 (다른 칼슘 통로 차단제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 차단제, 안지오텐신-II 수용체 차단제, 이뇨제, 혈관 확장제), 시메티딘, 항경련제, 기관지 확장제 등과 같은 cilnidipine의 강압 효과에 영향을 미칠 가능성이 있는 약제와 디곡신, cytochrome P450 3A4 억제제 등과 같은 cilnidipine의 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 약제는 병용 투여를 금지하였다.

혈압은 cilnidipine 투여 2주 전, 투여 시작 시점, 투여 4주 및 8주 후에 측정하였고 좌위, 입위 및 와위에서 각각 3회씩 측정하여 평균값을 상호 비교하였으며 동시에 심박수를 측정하였다. 약물 투여 시작 시와 약물 투여 시작 8주 이후에 심전도를 시행하여 좌심실 비대 여부를 비교하였고, 이면성 심초음파도를 시행하여 좌심실 구혈률, 좌심실 후벽 및 심실 중격 두께를 측정함과 동시에 M형 심초음파를 통해 좌심실 질량 지수 (좌심실 질량/체표면적)를 각각 측정하였다.[10]

강압 효과의 판정은 약물 투여 전의 혈압과 투여 4주 후 및 8주 후의 혈압을 비교하여 결정 하였는데 혈압이 140/90mmHg 미만으로 감소되거나 이완기 혈압이 10mmHg 이상 감소된 경우에 효과적이라고 판정하였고 혈압이 120/80mmHg 미만으로 감소된 경우에는 혈압이 정상화되었다고 판정하였으며 혈압이 140/90mmHg 미만으로 감소되지 않거나 이완기 혈압이 10mmHg 이상 감소되지 않는 경우에는 무반응으로 판정하였다.

약물 투여 기간 동안 새로 발생한 피험자의 자각 증상 또는 관찰 기간에 발생하였으나 약물 투여 후 명백하게 악화된 증상은 약물에 의한 이상 반응으로 간주하였다. 투약 4주와 8주에 두통, 현기증, 무력감, 졸림, 안면 홍조, 부종, 복부 불쾌감, 소화 불량 등의 약물에 의한 이상 반응을 관찰하였으며 투약 전과 투약 8주에 혈액 검사를 비교하여 검사치가 정상 범위에서 의미 있게 벗어난 경우나 악화된 경우 약물에 의한 이상 반응으로 간주하였다.

3. 통계 및 분석

통계적 분석에는 MS Windows®용 SPSS-PC 11.0 (statistical package for the social sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하였다. 나이, 혈액 검사 소견, 심초음파도 소견, 혈압 등의 자료는 "평균값±표준편차"의 형식으로 표시하였고 cilnidipine 투여 4주, 8주째의 혈압과 심박수를 관찰기와 비교할 때에는 repeated measure analysis of covariance를 이용하였다. p값은 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

대상 환자는 총 20예이었고 이중 8주의 투약 기간 중 2예 (10.0%)가 탈락하여 18예 (90.0%)가 시험을 완료 하였다. 탈락한 2예는 약물에 의한 이상 반응으로 투약을 중지한 경우였다. 대상 환자 군의 평균 연령은 57.7±11.6세이었고 남녀 구성비는 남자 8명, 여자 12명이었다. 고혈압의 평균 유병 기간은 40.8±37.1 개월이었고 11예 (55.0%)에서 고혈압의 가족력을 가지고 있었으며 이전에 고혈압으로 투약한 경우는 2예 (10.0 %)였고 나머지 18예는 항고혈압 약제를 복용한 적이 없었다. 고혈압으로 인한 합병증이 동반된 경우는 과거에 발생한 뇌경색증 2예 (10.0%), 고혈압성 망

막증 1예 (5.0%)이었고, 과거력에서는 당뇨병이 2예 (10.0%)가 동반 되었고 갑상선 유두암으로 수술한 경우가 1예 (5.0%) 있었다. 내원 시 고혈압의 중증도는 모두 JNC VII guideline에 따른 2기 고혈압이었다. 내원 시 기저 수축기 혈압은 167.7±12.0mmHg, 이완기 혈압은 95.2±13.0mmHg, 평균 혈압은 119.5±9.3mmHg이었고 평균 맥박 수는 75.1±5.8회/분이었다 (Table 1).

2. 유효성

Cilnidipine 8주 투여를 종료한 18예에 대해 약물의 유효성을 분석하였다. 내원 시 혈압과 cilnidipine 투여 4주 후와 8주 후의 수축기, 이완기 및 평균 혈압을 측정하여 혈압이 120/80mmHg 이하로 감압된 경우를 혈압의 정상화로, 120/80mmHg 이하로는 감압되지 않았으나 혈압이 140/90mmHg 미만으로 감소되거나 이완기 혈압이 10mmHg 이상 감소된 경우를 효과적인 감압으로, cilnidipine 투여 전 후에 혈압의 변화가 없는 경우를 무반응으로 정의하였을 때 혈압의 정상화는 5예 (27.8%)에서, 효과적인 감압은 10예 (55.6%)에서 나타내어 전체적으로 15예 (83.3%)에서 효과적인 감압 효과를 나타내었다. 그러나 3예 (16.7%)에서는 혈압의 감압 효과를 보여주지 못하였다 (Table 2).

약물 투여 기간에 따른 혈압의 변화는 수축기 혈압은 내원 시 167.7±12.0mmHg에서 투여 4주 후에 126.9±14.5mmHg로, 투여 8주 후에 124.8±15.8mm

Table 1. Baseline clinical characteristics

Parameters	N=20
Age (yr)	57.7±11.6
Men (%)	8 (40.0)
Duration of hypertension (months)	40.8±37.1
Family history of hypertension (%)	11 (55.0)
Previous antihypertensive therapy (%)	2 (10.0)
Complication of hypertension (%)	3 (15.0)
Cerebral infarction	2 (10.0)
Hypertensive retinopathy	1 (5.0)
Medical history (%)	3 (15.0)
Diabetes mellitus	2 (10.0)
Operation of papillary cancer of thyroid	1 (5.0)
Severity of hypertension (%)	
Stage II*	20 (100.0)
Initial systolic blood pressure (mmHg)	167.7±12.0
Initial diastolic blood pressure (mmHg)	95.2±13.0
Initial mean blood pressure (mmHg)	119.5±9.3
Initial heart rate (/min)	75.1±5.8

Values are expressed as mean±S.D., *; Classification of hypertension according to JNC-VII guideline, LVH; left ventricular hypertrophy

Table 2. The efficacy of antihypertensive therapy

	N=18
Normalization*	5 (27.8)
Effective decrease†	10 (55.6)
No change	3 (16.7)

*; Normalization means that blood pressure decreased to less than 120/80mmHg. † ; Effective decrease means that blood pressure decreased to less than 140/80mmHg or diastolic blood pressure decreased more than 10mmHg

Hg로 효과적인 감압을 보였고 ($p<0.001$), 이완기 혈압은 내원 시 95.2±13.0mmHg에서 투여 4주 후에 83.6±5.9mmHg로, 투여 8주 후에 83.1±7.1mmHg로 효과적인 감압을 보였으며 ($p=0.002$), 평균 혈압은 내원 시 119.5±9.3mmHg에서 투여 4주 후에 98.5±11.3mmHg로, 투여 8주 후에 97.1±12.4mmHg로 효과적인 감압을 보임으로써 ($p<0.001$), cilnidipine 투여 4주 후부터 효과적인 감압 효과를 보임을 알 수 있었다 (Fig. 1).

약물 투여 기간에 따른 심박수의 변화는 내원 시 75.1±5.8회/분에서 투여 4주 후에 72.8±3.7회/분, 투여 8주 후에 72.5±4.5회/분으로써 약물 투여에 따른 심박수의 변화는 없었다 (Fig. 2).

3. 임상 검사실 소견

Cilnidipine을 투여한 20예의 환자 가운데 임상적인 이상 반응은 안면 홍조를 동반한 두통 1예 (5.0%), 복통 1예 (5.0%)로써 2예 (10.0%)에서 약물 이상 반응으로 투약을 중지하였다 (Table 3).

Cilnidipine 투여 전과 8주 투여 후 혈액 검사를 통해 검사실 소견을 비교하였다. Cilnidipine 투여 전과 8주 후에 적혈구[(4.26±0.60)×10^6/mm^3 vs (4.20±0.56) 10^6/mm^3], 혈색소 (13.3±1.8g/dL vs. 13.2±1.8g/dL), 백혈구 (5830±1839/mm^3 vs. 6358±2819/mm^3), 중성구 분획 (50.2±8.0% vs. 51.7±8.8%), 임파구 분획 (38.7±8.5% vs. 37.4±9.1%), 호산구 분획 (3.3±2.0% vs. 2.5±1.2%), 호염기구 분획 (0.6±0.3% vs. 0.7±0.2%), 단핵구 분획 (5.8±3.1% vs. 6.9±2.1%), 혈소판 (253,000±50,000/mm^3 vs. 270,000±46,000/mm^3), 총 빌리루빈 (0.68±0.29mg/dL vs. 1.02±0.45 mg/dL), aspartate aminotransferase (24.4±4.6U/L vs. 25.5±4.3U/L), alanine aminotransferase (31.9±16.6 U/L vs. 26.8±11.2U/L), alkaline phosphatase (70.9±13.3U/L vs. 72.6±13.9U/L), 총 단백 (7.3±0.4g/dL vs. 7.7±0.3g/dL), 알부민 (4.3±0.5g/dL vs 4.4±0.3g/dL), lactic dehydrogenase (353.8±83.3U/L vs. 343.5 ±19.1U/L), blood urea nitrogen (17.3±7.4mg/dL vs. 16.8±5.5mg/dL), 크레아티닌 (1.0±0.2mg/dL vs. 0.9 ±0.3mg/dL), glucose (118.4±31.7mg/dL vs. 114.3 ±21.6mg/dL), 요산 (5.5±1.3mg/dL vs. 5.7±1.3mg/dL), 총 콜레스테롤 (195.7±24.7mg/dL vs. 198.8±24.1mg/dL), 고밀도 지단백 콜레스테롤 (45.4±13.6 mg/dL vs. 37.6±4.6mg/dL), 중성 지방 (145.7±58.7mg/dL vs. 141.1±30.4mg/dL), 나트륨 (140.4±2.1mEq/L vs. 138.3±2.9mEq/L), 칼륨 (4.0±0.3m Eq/L vs. 4.0±0.2mEq/L), 소변 검사에서 단백뇨[1예 (5.6%) vs. 1예 (5.6%)], 당뇨[1예 (5.6%) vs. 1예 (5.6%)]로써 cilnidipine 투여 전후에 검사실 소견에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 약물 투여로 인해 검사 값이 정상 범위에서 벗어난 경우는 1예도 없었으며 지질 대사 및 당 대사에 대해서도 이상 반응을 보인 경우는 1예도 없었다 (Table 3, 4).

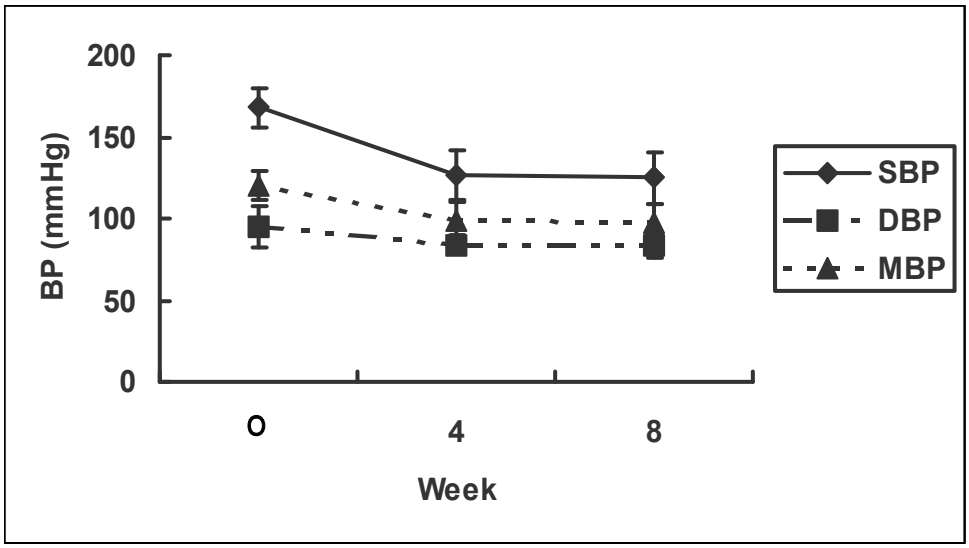


Fig. 1. The change of blood pressure during treatment. After the treatment of 10mg cilnidipine for 4 weeks, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean blood pressure (MBP) were significantly decreased and this decrease of blood pressure lasted constantly up to 8 weeks of treatment. *; p value <0.001 for SBP and MBP, and 0.002 for DBP. BP; blood pressure, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, MBP; mean blood pressure

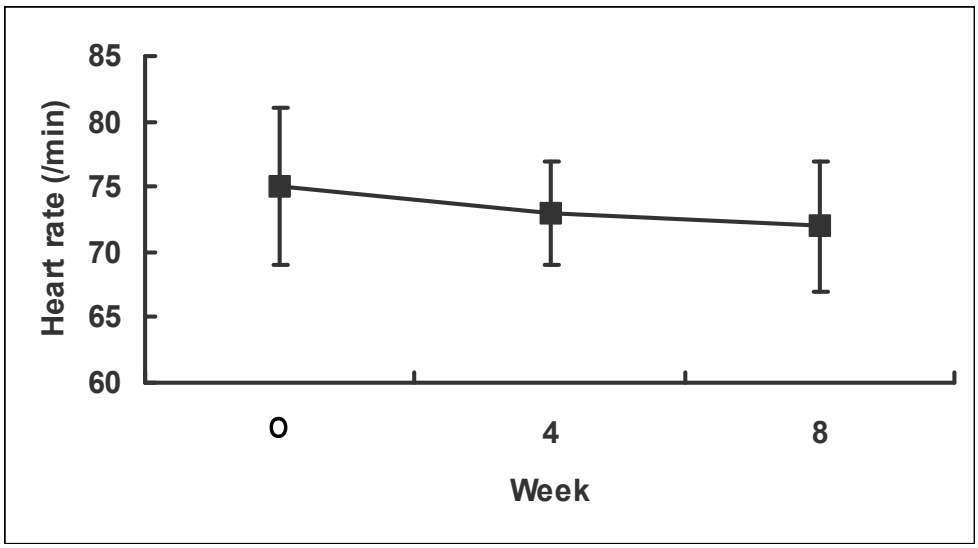


Fig. 2. The change of heart rate during treatment. No significant change of heart rate was observed during treatment period

4. 심전도 및 이면성 심초음파도 소견

Cilnidipine 8주 투여를 종료한 18예에서 내원 시 심전도에서 정상은 13예 (72.2%), 좌심실 비대가 5예 (27.8%)이었고 V_1 유도에서 S파와 V_5 유도에서 R파의 합은 29.7±6.2mm, 이면성 심초음파도에서 좌심실 구혈률은 68.6±9.0%, 좌심실 후벽 두께는 11.0±2.5mm, 심실 중격 두께는 12.1±2.4mm, 좌심실 질량 지수는 122.0±18.9 g/m^{2}이었다. Cilnidipine 투여 8주 후에 심전도에서 V_1 유도에서 S파와 V_5 유도에서 R파의 합은 29.4±5.8mm(p=0.096), 이면성 심초음파도에서 좌심실 구혈률은 69.1±9.5% (p=0.684), 좌심실 후벽 두께는 10.5±2.2mm (p=0.051), 심실 중격 두께는 11.8±2.4mm (p=0.085), 좌심실 질량 지수는 116.6±12.4g/m^2 (p=0.092)로서, cilinidipine 투여 8주 후에 좌심실 비대가 호전되는 양상 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

고 찰

Dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제는 현재 고혈압 치료에 널리 사용되고 있다. 대부분의 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제는 L형 칼슘 통로를 통한 칼슘 이온의 유입을 억제함으로써 강압 효과를 나타낸다. 그러나 최근에 개발된 2세대 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제인 cilnidipine, amlodipine 등은 L형 칼슘 통로뿐만 아니라 N형 칼슘 통로까지 차단하여 강압 효과를 나타낸다고 보고 되었다.[9,11] 즉, dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제의 비 L형 칼슘 통로 차단으로 인한 강압 효과가 증명된 것이다. 예를 들어 다른 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제로는 효과적으로 조절되지 않던 스트레스-유도성 고혈압 환자에서 cilnidipine을 투약하여 강압 효과를 얻을 수 있다.[12]

Cilnidipine은 독특한 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제로서 작용 발현 시간이 느리고 장시간 지속되는 혈관 확장 작용을 갖는다.[13] Cilnidipine은 쥐의 장간막 혈관의 자율 신경 말단부로부터 [3H]-noradrenaline의 유리를 억제한다고 보고 되었다.[14] Fujii 등[15]은 쥐의 dorsal root ganglion neuron에서 L형-전압 의존성 칼슘 통로 뿐만 아니라 N형-전압 의존성 칼슘 통로에도 강력한 억제 효과를 나타낸다는 것을 발견하였다. 이러한 연구 결과를 토대로 Minami 등[16~17]은 고혈압 환자에서 cilnidipine이 서방형 nifedipine보다 자율 신경계와 심박수에 대한 영향이 적고 또한 nisoldipine보다 빈맥 유발이 적다는 것을 보고하였다. Minami 등[18]은 또한 본태성 고혈압 환자에서 cilnidipine이 ambulatory blood pressure와 심박수에 미치는 영향과 자율 신경계에 대한 작용에 대해 연구하였는데 연구 결과 cilnidipine은 심박수의 변화 없이 수축기 혈압은 평균 6.5±1.7mmHg, 이완기 혈압은 평균 5.0±1.1 mmHg 만큼 유의하게 감소시켰고 cold pressure test에서도 수축기 및 이완기 혈압 모두 유의한 감소를 보였다고 보고하여 cilnidipine이 경-중등도의 본태성 고혈압 환자에서 심박수나 자율 신경계에 영향을 주지 않으면서 유의한 강압 효과를 보여줄 수 있다고 하였다.

Table 3. Adverse events during antihypertensive therapy

Adverse events	N=20 (%)
Headache and facial flushing	1 (5.0)
Abdominal pain	1 (5.0)
Abnormal laboratory findings	0 (0.0)
Total number	2 (10.0)

Table 4. Laboratory findings before and after antihypertensive therapy

	Before treatment (n=18)	After treatment (n=18)	p value
Red blood cell ($\times 10^6$/mm^3)	426±60	420±56	0.766
Hemoglobin (g/dL)	13.3±1.8	13.2±1.8	0.852
Hematocrit (%)	38.5±5.5	38.3±5.4	0.918
White blood cell (/mm^3)	5830±1839	6358±2819	0.535
Neutrophil (%)	50.2±8.0	51.7±8.8	0.368
Lymphocyte (%)	38.7±8.5	37.4±9.1	0.690
Eosinophil (%)	3.3±2.0	2.5±1.2	0.200
Basophil (%)	0.6±0.3	0.7±0.2	0.708
Monocyte (%)	5.8±3.1	6.9±2.1	0.368
Platelet (/mm^3)	253±50	270±46	0.354
Total bilirubin (mg/dL)	0.68±0.29	1.02±0.45	0.143
AST (U/L)	24.4±4.6	25.5±4.3	0.504
ALT (U/L)	31.9±16.6	26.8±11.2	0.336
Alkaline phosphatase (U/L)	70.9±13.3	72.6±13.9	0.807
Total protein (g/dL)	7.3±0.4	7.7±0.3	0.102
Albumin (g/dL)	4.3±0.5	4.4±0.3	0.569
Lactic dehydrogenase (U/L)	353.8±83.3	343.5±19.1	0.869
BUN (mg/dL)	17.3±7.4	16.8±5.5	0.831
Creatinine (mg/dL)	1.0±0.2	0.9±0.3	0.348
Glucose (mg/dL)	118.4±31.7	114.3±21.6	0.724
Uric acid (mg/dL)	5.5±1.3	5.7±1.3	0.753
Total cholesterol (mg/dL)	195.7±24.7	188.8±24.1	0.284
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.4±13.6	47.6±4.6	0.272
Triglyceride (mg/dL)	145.7±58.7	138.1±30.4	0.298
Sodium (mEq/L)	140.4±2.1	138.3±2.9	0.126
Potassium (mEq/L)	4.0±0.3	4.0±0.2	0.881
Proteinuria (%)	1 (5.6)	1 (5.6)	1.000
Glucoseuria (%)	1 (5.6)	1 (5.6)	1.000

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, BUN; blood urea nitrogen, HDL; high-density lipoprotein

본 연구에서는 수축기 혈압은 167.7±12.0mmHg에서 약물 투여 8주 후에 124.8±15.8mmHg로, 이완기 혈압은 내원 시 95.2±13.0mmHg에서 투여 8주 후에 83.1±7.1mmHg로, 평균 혈압은 내원 시 119.5±9.3 mmHg에서 투여 8주 후에 97.1±12.4mmHg로 효과적인 감압을 보였고 반면 심박수는 내원 시 75.1±5.8회/분에서 약물 투여 8주 후에 72.5±4.5회/분으로써 약물 투여에 따른 심박수의 변화 없이 효과적인 혈압 강하가 이루어지는 것을 확인할 수 있었다. 기존의 dihydropyridine계 약물이 혈중 norepinephrine의 증가에 따른 반사성 빈맥의 부작용이 나타나는 반면 cilnidipine은 L형, N형 칼슘 통로 모두에 대한 차단 작용으로 norepinephrine 증가나 심박수 증가, 반사성 빈맥 없이 강압 효과를 나타낼 수 있는 것이다.

속효성 칼슘 통로 차단제인 nifedipine은 인슐린에 대한 감수성을 악화 시킨다.[19] 이러한 효과는 반사성 교감신경 활성 증가에 기인한다고 볼 수 있다. 반면 지속성 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제는 인슐린 저항성을 개선시킨다.[20~21] Takeda 등[22]은 비 인슐린 의존성 당뇨병을 동반한 고혈압 환자에서 cilnidipine을 사용하였을 때 소변에서 norepinephrine, dopamine, C- peptide의 배설을 감소시킨다고 보고하였고 이는 cilnidipine이 카테콜아민의 생성을 감소시키고 이로 인해 인슐린 저항성을 줄이는 효과를 보인다고 하였다. 즉 cilnidipine이 당뇨병과 고혈압이 동반된 환자에서 당대사에 나쁜 영향을 미치지 않는다는 것이다. 본 연구에서는 cilnidipine 투여로 혈당 수치는 약간 감소하였으나 통계적으로 유의한 변화는 관찰할 수 없었다.

Ahaneku 등[23]은 16예의 고혈압 환자를 대상으로 cilnidipine을 투여하였을 때 기저 지질 수치가 높았던 환자에서 총 콜레스테롤, 중성 지방, 초저밀도 지단백 콜레스테롤 수치의 감소와 고밀도 지단백 콜레스테롤 수치의 증가를 보여 cilnidipine이 지질 대사에 좋은 영향을 끼친다고 보고하였다. 본 연구에서도 cilnidipine 투여 후에 총 콜레스테롤, 중성 지방은 약간 감소하였고 저밀도 지단백 콜레스테롤은 약간 증가하였으나 통계적으로 유의한 증가는 보이지 않았다.

본 연구에서 cilnidipine의 투여로 인한 부작용은 투여 직후 안면 홍조를 동반한 심한 두통이 발생하여 투약을 중단한 경우가 1예, 약물 투여 일주일 후 복통을 호소하여 투약을 중단한 경우가 1예로 총 2예(10.0%)에서 약물과 관련된 부작용으로 투약이 중단되었다. 이 두 경우 모두 입원을 요할 정도로 심각한

Table 5. Electrocardiographic and echocardiographic findings before and after antihypertensive therapy

	Before treatment (n=18)	After treatment (n=18)	p value
LVH on ECG (%)	5 (27.8)	5 (27.8)	1.000
SV1+RV5 (mm) on ECG	29.7±6.2	29.8±5.4	0.096
Ejection fraction (%)	68.6±9.0	69.1±9.5	0.684
PWT (mm)	11.0±2.5	10.5±2.2	0.051
IVST (mm)	12.1±2.4	11.8±2.4	0.085
LV mass index* (g/m^2)	122.0±18.9	116.6±12.4	0.092

*; Left ventricular (LV) mass was calculated with the cube formula from the two-dimensional guided M-mode echocardiogram. LV mass index was calculated by LV mass divided by body surface area. LVH; left ventricular hypertrophy, ECG; eclectrocardiography, PWT; posterior wall thickness, IVST; interventricular septal thickness

경우는 아니었으나 환자 본인의 요구에 의하여 투약이 중단되었다.

결론적으로 본태성 고혈압 환자에서 cilnidipine은 1일 1회 단독 요법으로 심각한 부작용이나 반사성 심박수 변화 없이 혈압을 효과적으로 낮출 수 있었다.

요 약

연구배경 : Cilnidipine은 최근에 개발된 2세대 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제로서 L형 칼슘 통로 뿐 아니라 N형 칼슘 통로까지 동시에 차단하여 심박수나 혈중 카테콜아민치의 증가 없이 강압 효과를 나타낸다. Cilnidipine은 전세계적으로 고혈압 환자에서 강압 효과 및 안정성이 입증되어 널리 사용되고 있지만 우리 나라에서는 아직 임상 연구 보고가 많지 않아 한국인 고혈압 환자에서 cilnidipine의 강압 효과 및 안정성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2002년 5월부터 2003년 4월까지 전남대학교 병원 순환기내과에 내원한 환자 중 수축기 혈압이 160mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 95mmHg 이상인 본태성 고혈압 환자 20예를 대상으로 하였다. 8주의 투약 기간 중 2예 (10.0%)가 탈락하여 18예 (90.0%)가 시험을 완료 하였고 탈락한 2예는 약물에 의한 이상 반응으로 투약을 중지한 경우였다. 약물 투여는 cilnidipine 10mg을 1일 1회 아침 식전에 투여하는 것을 원칙으로 하였고 4주간 투여 이후에도 강압 효과가 불충분한 경우에는 20mg으로 증량하여 4주간 투여하였다. Cilnidipine 투여 2주 전, 투여 시작 시점, 투여 4주 및 8주 후에 혈압을 측정하였고 좌위, 입위 및 와위에서 각각 3회씩 측정하여 평균값을 상호 비교하였고 임상병리검사 및 문진과 신체검사를 통하여 이상 반응을 평가하였다.

결과 : 수축기 혈압은 내원 시 167.7±12.0mmHg에서 투여 4주 후에 126.9±14.5mmHg로, 투여 8주 후에 124.8±15.8mmHg로 효과적인 감압을 보였고, 이완기 혈압은 내원 시 95.2±13.0mmHg에서 투여 4주 후에 83.6±5.9mmHg로, 투여 8주 후에 83.1±7.1 mmHg로 효과적인 감압을 보였으며, 평균 혈압은 내원 시 119.5±9.3mmHg에서 투여 4주 후에 98.5±11.3mmHg로, 투여 8주 후에 97.1±12.4mmHg로 효과적인 감압을 보임으로써 cilnidipine 투여 4주 후부터 효과적인 감압 효과를 보임을 알 수 있었다. 혈압의 정상화는 5예 (27.8%)에서, 효과적인 감압은 10예 (55.6%)에서 나타내어 전체적으로 15예 (83.3%)에서 효과적인 감압 효과를 나타내었다. Cilnidipine을 투여한 20예의 환자 가운데 임상적인 이상 반응은 안면 홍조를 동반한 두통 1예 (5.0%), 복통 1예 (5.0%)로써 총 2예(10.0%)에서 약물 이상 반응으로 투약을 중지하였으나 검사실 소견에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. Cilnidipine 8주 투여를 종료한 18예에서 내원 시 심전도와 8주 후 심초음파도 소견에서 V_1 유도에서 S파와 V_5 유도에서 R파의 합과 좌심실 질량지수에는 유의한 차이는 관찰되지 않았다[29.7±6.2mm and 122.0±18.9 g/m^2 vs. 29.4±5.8mm (p=0.096) and 116.6±12.4 g/m^2 (p=0.092)].

결론 : 본태성 고혈압 환자에서 cilnidipine 하루 1회 요법으로 심각한 부작용 없이 효과적으로 혈압을 강하시킬 수 있었다.

참고문헌

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC VII report. JAMA 2003;289: 2573-2575

2. Guideline subcommittee of the WHO-ISH mild hypertension liaison committee: 1999 World health organization-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-183
3. Messerli FH, Grossman E: The calcium antagonist controversy: A posthumous commentary. Am J Cardiol 1998;82:35R-39R
4. Soma MR, Natali M, Donetti E, Baetta R, Farina P, Leonardi A, Comparato C, Barberi L, Catapano AL: Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. Br J Pharmacol 1998;125:1471-1477
5. Held PH, Yusuf S, Furberg CD: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. BMJ 1989;299: 1187-1192
6. Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Yabushita H, Katori R: Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Circulation 1997;95:2368-2373
7. Kloner RA, Vertrovec GW, Materson BJ, Levenstein M: Safety of long-acting digydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. Am J Cardiol 1998;81:163-169
8. Hansson L: Should a modern antihypertensive drug possess cardioprotective properties? J Hypertens 1997;15:S41-S43
9. Uneyama H, Uchida H, Yoshimoto R, Ueno S, Inoue S, Inoue K, Akaike N: Effects of a novel antihypertensive drug, cilnidipine, on the catecholamine secretion from the differentiated PC12 cells. Hypertension 1998;31:1195-1199
10. Shub C, Klein AL, Zachariah PK, Bailey KR, Tajik AJ. Determination of left ventricular mass by echocardiography in a normal population: effect of age and sex in addition to body size. Mayo Clin Proc 1994;69:205-211
11. Furukawa T, Nukada T, Suzuki K, Fujita Y, Mori Y, Nishimura M, Yamanaka M: Voltage and pH dependent block of cloned N-type Ca^{2+} channels by amlodipine. Br J Pharmacol 1997; 121:1136 -1140
12. Hosono M, Himura T, Watanabe K, Hayashi Y, Ohnishi H, Takata Y, Kato H: Inhibitory effect of cilnidipine on pressor response to acute cold stress in spontaneously hypertensive rats. Jpn J Pharmacol 1995;69:119-125
13. Yoshimoto R, Dohmoto H, Yamada K, Goto A: Prolonged inhibition of vascular contraction and calcium influx by the novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist cilnidipine(FRC-8653). Jpn J Pharmacol 1991;56:225-229
14. Hosono M, Fujii S, Hiruma T, Watanabe K, Hayashi Y, Ohnishi H, Takata Y, Kato H: Inhibitory effect of cilnidipine on vascular sympathetic neurotransmission and subsequent vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. Jpn J Pharmacol 1995;69:127-134
15. Fujii S, Kameyama K, Hosono M, Hayashi Y, Kitamura K: Effect of cilnidipine, a novel dihydropyridine Ca2+ channel antagonist, on N-type Ca2+ channel in rat dorsal root ganglion neurons. J Pharmacol Exp Ther 1997;280:1184-1191
16. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Numabe A, Matsuoka H: Comparison of 24-hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32:331-336
17. Minami J, Ishimitsu T, Higashi T, Numabe A, Matsuoka H: Comparison between cilnidipine

and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients. 1998;21:215-219

18. Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S: Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 2000;50:615-620
19. Sheu WH, Swislocki AL, Hoffman B, Chen YD, Reaven GM: Comparison of the effects of atenolol and nifedipine on glucose, insulin, and lipid metabolism in patients with hypertension. Am J Hypertens 1991;4:199-205
20. Harano Y, Kageyama A, Hirose J, Asakura Y, Yokota T, Ikebuchi M, Suzuki M, Omae T: Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long acting Ca channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. Metabolism 1995;9:315-319
21. Iimura O, Shimamoto K, Masuda A, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Fukuoka M, Murakami H. Effects of a calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. J Diab Comp 1995;9:215-219
22. Takeda S, Ueshiba H, Hattori Y, Irie M: Cilnidipine, the N- and L-type calcium channel antagonist, reduced on 24-h urinary catecholamines and C-peptide in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus. 1999;44:197-205
23. Ahaneku JE, Sakata K, Urano T, Takada Y, Takada A: Influence of baseline values on lipids, lipoproteins and fibrinolytic parameters during treatment of hypertension with cilnidipine. Pharmacological Research 2000;41:46-49

야간 혈압 변동과 좌심실 질량, 이완기 기능 및 QT 간격과의 관계

경희대학교 의과대학 순환기내과

김수중 · 이병호 · 손일석 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 송정상 · 배종화

=Abstract=

The Relation of Circadian Blood Pressure Variation to Left Ventricular Mass, Diastolic Function and QT interval

Soo-Joong Kim, M.D., **Byung-Ho Lee,** M.D., **Il-Suk Sohn,** M.D., **Heung-Sun Kang,** M.D., **Chung-Whee Choue,** M.D., **Kwon-Sam Kim,** M.D., **Jung-Sang Song,** M.D., and **Jong-Hoa Bae,** M.D.

Department of Cardiology, Kyung Hee University Medical Center, Seoul, Korea

Background: The clinical significance of the extent of fall in nocturnal blood pressure (BP) and the resulting classification of hypertensives as dipper (fall in nocturnal BP > 10% of daytime BP) or non-dipper (fall in nocturnal BP < 10% of daytime BP) has been questioned recently. So the aim of our study was to demonstrate if the extent of nocturnal BP fall is related to left ventricular (LV) mass, LV diastolic index and QT interval.

Methods: We enrolled 81 subjects receiving the examinations of 24-hour ambulatory BP monitoring (24hr ABPM), 2-dimensional echocardiography with Doppler and electrocardiography (ECG). On the basis of 24hr ABPM results, we classified the subjects into normotensive group, dipper group and non-dipper group. With echocardiography, we measured LV mass (LVM) and LV diastolic indices (E/A ratio, deceleration time, isovolumic relaxation time) using Doppler of transmitral inflow. QT and QTc intervals were automatically computed from standard 12-lead ECG.

Results: Of 81 patients, 23 patients belonged to dipper group and 21 patients to non-dipper group. Three groups did not differ with regard to clinical characteristics. In 24hr ABPM results, there was difference in 24hr average heart rate (HR), daytime HR and daytime systolic BP between dipper and non-dipper group. Non-dipper group had greater LVM index (LVMI) than dipper group (141.2±37.9 vs 105.1±29.7g/m^2, $p<0.001$). Also non-dipper group had lower E/A ratio (1.0±0.4 vs 1.39±0.3, $p<0.005$) and more prolonged DT (251.9±37.9 vs 211.9±21.9ms, $p<0.001$) and IVRT (104.7±21.2 vs 85.7±10.1ms, $p<0.001$) than dipper group. QTc interval was significantly prolonged in non-dipper group than in dipper group (437.0±22.4 vs 415.2±18.9ms, $p<0.05$).

Conclusions: Non-dipper group of hypertensive patients had a greater LVMI, more impaired diastolic function and more prolonged QTc interval than dipper group, suggesting the possibility of much more chance of cardiovascular events and their complications in non-dipper group than dipper group.

Key Words: Hypertension, Dipper, Non-dipper, Left ventricular mass

서 론

좌심실 비대는 심혈관 질환과 이로 인한 사망의 중요한 예측인자로 잘 알려져 있다. 과거 Framingham 연구에 의하면 모든 심혈관계 질환에 의한 사망 중 45%에서 좌심실 비대가 선행되고 좌심실 비대를 동반하지 않은 사람들에서 5년 사망률이 10-15%인데 비해 좌심실비대를 동반한 환자에서는 약 35%로 보고 되고 있다.[1~3)]

한편 심실 재분극의 지표로 고려되는 QT 간격의 연장은 심실성 부정맥이나 급사의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있으며,[4~5)] 유전적인 질환 이외에도 비후성 심근증,[6)] 울혈성 심부전증,[7)] 허혈성 심질환,[8)] 당뇨병,[9)] 그리고 좌심실 비대를 동반한 고혈압[10)]등 급사의 위험이 있는 여러 질환에서 QT 간격이 연장되어 있는 것으로 보고 되어 있다.

24시간 활동 혈압은 주간 활동기때와 야간 수면기시의 혈압을 측정할 수 있고 이른 아침에 증가하고 야간에 감소하는 특징적인 혈압의 일중 변동을 잘 관찰할 수 있다.[11)] 하지만 일부 고혈압 환자에서는 야간 혈압강하 정도가 감소되어 있거나 오히려 혈압이 주간에 비해 증가하는 양상을 보인다.[12)] 따라서 고혈압 환자군은 주간 혈압에 비해 야간 혈압이 10%이상 감소하는 dipper군과 10%미만의 감소를 보이는 non-dipper군으로 분류할 수 있다.

고혈압은 급사의 위험도가 3배 이상 증가하는 것으로 알려져 있으며,[13)] 특히 non-dipper군에서 표적장기 손상과 좌심실 질량이 증가되어 있고,[14~17)] 심혈관계 질환이 dipper군에 비해 더 높은 빈도로 발생한다고 알려져 있다.[18)] 하지만 최근 몇몇 보고들에 의하면, dipper군과 non-dipper군 사이에 좌심실 질량이나 좌심실 비대, 좌심실 이완기 기능의 차이가 없으며, 혈압의 일중 변동 양상이 고혈압 환자들에서 더 큰 심혈관 손상을 가져올 수 있는 군을 예견할 수 없다고 주장하고 있다.[19~21)]

따라서 저자들은 혈압의 일중 변동이 좌심실 질량에 미치는 영향과 아울러 좌심실 이완기 기능과 QT 간격에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2002년 2월까지 본원 순환기 내과에 내원한 환자 중 최근 1개월간 항고혈압제 투여 경험이 없고 24시간 활동혈압과 심초음파 및 심전도를 시행한 환자 81명을 대상으로 하였다. 24시간 평균혈압을 기준으로 수축기 혈압 140mmHg이상, 이완기 혈압 90mmHg이상을 고혈압군으로 정의하였고, 고혈압군은 다시 야간 혈압강하 정도에 따라 dipper군과 non-dipper군으로 구분하였다. 심한 판막성 심질환, 허혈성 심질환, 좌심실부전, 그리고 심방세동등 동조율이 아닌 경우 등은 연구대상에서 제외하였다.

Table 1. Demographic characteristics of subjects

	Normotensive (group 1)	Dipper (group 2)	Non-dipper (group 3)
N	37	23	21
Age (years)	49±14.9	45.8±15	52±15.2
Sex (M:F)	16:21	9:14	14:7
BSA (m^2)	1.76±0.65	1.78±0.78	1.75±0.81

2. 방법

1) 24시간 활동혈압 측정

활동 혈압 측정기 (AND TM-2425, Japan)를 이용, 24시간 동안 매 30분마다 수축기 및 이완기 혈압, 심박수를 측정하였고, 환자가 기록한 기상 시간 및 취침 시간을 바탕으로 주간과 야간의 평균 혈압 및 평균 심박수를 각각 구하였다.

2) 심초음파

M-mode법을 이용하여 이완기말 시기에 심실 중격 두께 (IVST), 좌심실 이완기말 내경 (LVID), 좌심실 후벽 두께 (PWT)를 측정하였고 이 값들을 이용하여 Devereux등[22]에 의한 공식 즉 LVM (g) = 〔1.04 (IVST+LVID+PWT)^3 - LVID^3〕 ×0.8+0.6에 의해 좌심실 질량을 측정하였으며 이를 체표면적으로 나누어 좌심실 질량지표 (LVMI)를 구하였다. 또한 좌심실의 이완기 기능을 살펴보기 위해 도플러 심장 초음파를 이용, 승모판 유입혈류 (mitral inflow)의 E파와 A파, E/A비, 감속기 (deceleration time), 및 등용적이완기 (isovolumic relaxation time)등을 측정하였다.

3) 심전도

표준 12유도 심전도에서 측정된 QT 간격과 QTc 간격을 기록하였다.

4) 통계 분석

모든 자료는 윈도우 XP용 SPSS를 이용하여 통계처리 하였다. 측정값은 평균±표준편차로 표시하였고 세 군사이의 비교 분석은 one-way ANOVA를 이용하였으며 각 측정값들 사이의 상관관계는 Pearson 상관분석을 이용하였다. p값이 0.05미만인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상 환자 총 81명은 24시간 활동 혈압 측정 결과에 따라, 정상 혈압군 (제 1군) 37명 (남:여=16:21), dipper군 (제 2군) 23명 (남:여=9:14), non-dipper군 (제 3군) 21명 (남:여=14:7)으로 분류되었다. 세 군 간에 나이와 체표면적에는 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 24시간 활동 혈압 측정

24시간 평균 수축기 및 이완기 혈압은 제 2군과 제 3군 모두 제 1군과 각각 유의한 차이를 보였으며 24시간 심박수에서는 제 2군과 3군 사이에 유의한 차이를 보였다. 주간 평균 혈압에서는 수축기 혈압과 이완기 혈압이 제 2군과 제 3군 각각에서 제 1군과 유의한 차이를 보였고, 특히 주간 수축기 혈압은 제 2군과 3군 사이에서도 의미 있는 차이를 나타냈으며, 주간 평균 심박수는 제 2군과 3군, 제2군과 1군 사이에서 유의한 차이를 보였다. 야간 평균 혈압은 수축기 및 이완기 혈압 모두 제 2군과 3군 각각이 제 1군과 유의한 차이를 나타냈다 (Table 2).

3. 좌심실 질량 및 이완기 기능

심초음파상 심실 중격 두께와 좌심실 후벽 두께는 제 3군에서 제 1군과 2군보다 의미 있게 증가되어 있었으며 좌심실 질량 및 좌심실 질량 지표에서도 제 3군이 제 1군 및 2군보다 유의하게 증가된 값을 보였다 (LVMI:141.2±37.9 vs 97.3±35.3g/m^2 in group 1, vs 105.1±29.7g/m^2 in group 2, $p<0.001$). 좌심실 이완기 기능 평가에 있어서 제 3군은 제 2군에 비해 E/A비가 감소되어 있었고 (1.00±0.4 vs 1.39±0.3, $p<0.005$), 감속기 (251.9±37.9 vs 211.9±21.9ms in group 2, $p<0.001$) 및 등용적이완기 (104.7±21.2 vs 85.7± 10.1ms in group 2, $p<0.001$)는 제2군 및 제 1군보다 증가되어 있었다. 제 1군과 제 2군 사이에는 위 지표들의 유의한 차이가 없었다. 결국 non-dipper에서 좌심실의 이완기 기능 장애가 보다 현저함을 보여주고 있었다 (Table 3).

4. QT 및 QTc 간격

제 2군과 3군 사이에 QT 간격은 유의한 차이가 없었지만 QTc 간격은 제 3군에서 유의하게 증가되어 있음을 보이고 있었다 (437.0±22.4 vs 415.2±

18.9ms, p< 0.05). 하지만 제 1군과 제 3군 사이에는 QT 및 QTc 간격에 유의한 차이가 없었다 (Table 4). 아울러 제 3군에서 24시간 활동 혈압 측정값과 좌심실 이완기 기능 지표 및 QTc 간격 사이의 상관관계를 살펴보았는데 주간 평균 심박수와 감속기 사이의 상관관계 (r=-0.42, p<0.05)를 제외하고는 의미 있는 상관관계를 보여주지 못했다 (Table 5).

고 찰

고혈압 환자에서 좌심실비대는 심혈관 질환의 독립

Table 2. 24hr ABPM characteristics of subjects

	Group 1	Group 2	Group 3
24hr SBP (mmHg)	119.6±20.0	148.4±9.0 *	142.0±16.7 *
DBP (mmHg)	73.9±8.1	88.1±11.8 *	83.9±12.1 *
HR (/min)	70.0±8.6	76.1±10.7	66.1±10.4†
Daytime SBP (mmHg)	124.5±8.74	153.1±7.8 *	142.7±17.1 * ‡
DBP (mmHg)	75.3±8.2	91.8±12.5 *	84.6±12.0 *
HR (/min)	72.0±9.0	79.5±10.8§	67.6±11.9†
Nighttime SBP (mmHg)	112.1±10.5	132.8±10.0 *	139.0±16.9 *
DBP (mmHg)	67.5±8.4	77.8±10.9 *	81.0±13.7 *
HR (/min)	61.8±9.3	63.6±6.3	60.4±8.4

*; p<0.005 vs group 1, † ; p<0.005 vs group 2, ‡ ; p<0.05 vs group 2, §; p<0.05 vs group 1

Table 3. Echocardiographic characteristics

	Group 1	Group 2	Group 3
IVST (mm)	9.79±2.02	10.24±1.68	12.28±2.43 *
LVID (mm)	51.08±6.75	51.63±5.89	52.68±4.95
PWT (mm)	8.48±1.71	9.09±2.16	10.97±2.12 *
LV mass (g)	171.2±62.3	187.1±52.9	247.2±66.4 *
LV mass index (g/m^2)	97.3±35.3	105.1±29.7	141.2±37.9 *
E velocity (m/s)	0.85±0.2	0.91±0.2	0.81±0.2
A velocity (m/s)	0.72±0.1	0.67±0.1	0.85±0.2 *
E/A ratio	1.23±0.4	1.39±0.3	1.00±0.4†
DT (ms)	202.5±29.4	211.9±21.9	251.9±37.9 *
IVRT (ms)	82.6±13.1	85.7±10.1	104.7±21.2 *

*; p<0.005 vs group 1 & 2, † ; p<0.005 vs group 2

적인 중요한 예측인자로 알려져 있으며, 혈압의 일중 변동 특히 야간 혈압강하 정도와 좌심실 질량 사이에는 밀접한 관계가 있는 것으로 보고 되고 있다.[14~17] 즉 주간 혈압에 비해 10% 미만의 야간 혈압강하를 보이는 non-dipper군에서는 혈압의 일중 변동이 잘 보존되어 있는 dipper군보다 표적장기 손상과 좌심실 비대를 더 많이 동반하는 것으로 알려져 있다. 본 연구 결과에서도 non-dipper군에서 좌심실 질량이 dipper군에 비해 더 증가되어 있었으며 좌심실 이완기 기능 면에서도 dipper군에 비해 더 큰 장애를 보이는 것으로 나타났다.

반면 몇몇 보고들에 의하면 dipper군과 non-dipper군 간에 좌심실 비대나 좌심실 이완기 기능 장애에 큰 차이가 없다는 주장이 일고 있다.[19-21] 이러한 주장들 간의 차이에 대해 일부 보고들은 심혈관 재구성에 영향을 줄 수 있는 항고혈압 약제가 원인이 될 수 있다고 보고 하였다.[23-24] 또 다른 보고들에 의하면 좌심실의 형태학적, 기능적 특징들에 영향을 줄 수 있는 나이나 비만도 또는 환자들의 평상시 혈압이 non-dipper군에서 보다 높았기 때문에, 야간 혈압강하 정도뿐만 아니라 위의 여러 요소들이 dipper군과 non-dipper군 간의 좌심실 질량이나 이완기 기능 장애 정도 차이에 영향을 줄 수 있다고 보고 있다.[25-26] 하지만 본 연구에서 non-dipper군의 환자들이 dipper군 보다 낮은 24시간 활동 혈압을 보였고, 체표면적에서도 낮은 수치를 보이고 있었다. 다만 통계적 유의성은 없었지만 dipper

Table 4. QT and QTc values

	Group1	Group2	Group 3
QT (ms)	400.3±53.9	374.4±21.4	384.8±91.5
QTc (ms)	421.1±31.8	415.2±18.9	437.0±22.4 *

*; $p<0.05$ vs group 2

Table 5. The relation of 24hr ABPM, diastolic indices and QTc in non-dippers

	LVMI	E/A	DT	IVRT	QTc
24hr SBP (mmHg)	0.17	0.24	-0.16	-0.32	-0.26
DBP (mmHg)	-0.07	0.16	-0.16	-0.09	-0.23
HR (/min)	-0.24	0.17	-0.39	-0.33	-0.29
Daytime SBP (mmHg)	0.18	0.26	-0.18	-0.34	-0.27
DBP (mmHg)	-0.34	0.13	-0.11	-0.05	-0.23
HR (/min)	-0.30	0.16	-0.42 *	-0.33	-0.35
Nighttime SBP (mmHg)	0.15	0.72	-0.06	-0.16	-0.26
DBP (mmHg)	-0.11	0.18	-0.19	-0.10	-0.17
HR (/min)	0.14	0.23	-0.08	-0.10	-0.28
QTc (ms)	0.18	0.19	0.19	0.28	1

*; $p<0.05$

군 보다 다소 나이가 많았다는 점과 모두 동일한 약제를 동일 기간동안 투여 받은 것은 아니므로 이들 인자들에 의한 영향은 고려대상이 될 수 있을 것으로 사료된다.

24시간 활동 혈압 측정은 주간 혈압의 경우 환자가 처해 있는 상황, 예를 들어 장소, 기분, 육체적 및 정신적 활동량에 따라 영향을 받게 되고 야간 혈압은 수면의 질적, 양적 상태에 따라 달라 질 수 있기 때문에 그 재현성이 다소 낮다는 보고가 있다.[27~28] 하지만 본 연구에 대상이 된 환자들의 일지를 살펴보았을 때 모두 충분한 시간 동안 숙면을 취하였고 주간 활동기에도 특이할 만한 상황은 없었다. 더욱이 위의 재현성 문제에도 불구하고 진료실 혈압에 비해 24시간 활동 혈압 측정이 실제 좌심실 질량과 더 나은 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.[29]

QT 간격은 심실 재분극의 지표로써 이의 연장은 심실성 부정맥이나 급사의 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.[4~5] 따라서 저자들은 심혈관계 사고가 보다 빈번히 일어난다고 알려진 non-dipper군과 dipper군 간에 QT 간격의 차이를 살펴보았고 실제 QTc 간격은 유의하게 non-dipper군에서 더 증가되어 있는 것으로 나타났다. Passino등[30]에 의하면 non-dipper군은 혈압과 마찬가지로 QTc 간격 또한 야간에 감소하는 일중 변동이 사라지는 것으로 나타났다. 향후 QT 간격의 분산 및 QT 분산의 24시간 평균, 표준편차 및 변이성 등에 대한 차이가 dipper군과 non-dipper군 간에 존재하는지에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 고혈압 환자들 중 야간 혈압강하 정도가 감소되어 있는 non-dipper군은 좌심실 질량과 좌심실 이완기 기능 장애가 더 크고, QTc 간격이 연장되어 있으며, 이는 향후 부정맥을 포함한 심혈관 질환과 이에 의한 합병증의 발생 가능성이 혈압의 일중 변동이 잘 유지되어 있는 dipper군 보다 더 높을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 24시간 활동 혈압 측정시, 야간 혈압이 주간 혈압에 비해 10% 미만의 감소 혹은 오히려 증가를 보이는 non-dipper군에서 dipper군보다 심혈관 질환이 보다 높은 빈도로 발생한다고 알려져 있다. 하지만 심혈관 질환의 중요한 예측인자인 좌심실 비대가 non-dipper군에서 보다 높은 빈도로 나타난다는 종전의 주장에서 최근 두 군 간에 차이가 없다는 주장이 일고 있다. 이에 저자들은 혈압의 일중 변동이 좌심실 비대에 미치는 영향, 그리고 아울러 좌심실 이완기 기능과 부정맥에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법 : 심전도, 24시간 활동 혈압 측정과 심초음파를 모두 시행한 81명을 대상으로 24시간 평균혈압, 주간 평균 혈압, 야간 평균 혈압, 그리고 각각의 심박수를 측정하였고 이를 바탕으로 dipper군과 non-dipper군을 나누어 각각 좌심실 질량, QT 간격, Doppler를 이용한 이완기 지표 등을 측정, 비교하였다.

결과 : 총 81명 중 정상 혈압을 가진 군이 37명, 고혈압으로 진단된 군이 44명이었고 이 중 23명이 dipper군, 21명이 non-dipper군이었다. 좌심실 질량을 비교하였을 때, non-dipper군에서 dipper군보다 의미있게 증가되어 있었다 (141.2±37.9 vs 105.1±29.7g/m2 in dipper group, p<0.001). 이완기 기능의 차이를 살펴보았을 때 E/A비는 non-dipper군이 dipper군보다 더 낮은 값을 보였고 (1.00±0.4 vs 1.39±0.3, p<0.005), 감속기 (251.9± 37.9 vs 211.9±21.9ms, p<0.001)와 등용적이완기 (104.7±21.2 vs 85.7±10.1ms, p<0.001) 모두 non-dipper군에서 더 많이 연장되어 있었다. non-dipper군과 정상 혈압군과의 비교에서도 non-dipper군이 좌심실 질량지표, 감속기, 등용적이완기의 현저한 증가를 보였다. 하지만 정상 혈압군과 dipper군 과의 비교에서는 두 군 간의 유의한 차이를 보여주지 못했다. QTc 간격 비교시 non-dipper군에서 dipper군보다 더 늘어나 있었다 (437.0±22.4 vs 415.2±18.9ms, p<0.05).

결론 : 주간 혈압에 비해 10% 미만의 야간 혈압 감소를 보이는 non-dipper군이 정상 혈압군 및 dipper 군 보다 현저히 증가된 좌심실 질량을 보였고, 이완기 기능 면에서도 더 큰 장애를 보였으며, QTc 간격 역시 non-dipper군에서 더 많이 연장되어 있었다.

참고문헌

1. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med 1970;72:813-822.
2. Kannel WB, Gordon T, Offut D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. Ann Intern Med 1969;71:89-105.
3. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am J Med 1983;75(suppl3A):4-11.
4. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. Circulation 1978;57:1074-1077.
5. Shouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation 1991;84: 1516-1523.
6. Buja G, Morelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. Am J Cardiol 1993;72:973-976.
7. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet 1994;343:327- 329.
8) Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning F, Ross J Jr. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: a multicenter study of 865 patients. Am Heart J 1984;108:395-400.
9. Kahn JK, Sisson JC, Vinik Al. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:751-754.
10. Kulan K, Ural D, Komsuoglu B, Agacdiken A, Goldeli O, Komsuoglu SS. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. Int J Cardiol 1998;64: 179-184.
11. Staessen J, Bulpitt CJ, O`Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, at al. The diurnal blood pressure profile: a population study. Am J Hypertens 1992;5:386-392.
12. Staessen J, Bieniaszweski L, O`Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 1997;29: 30-39.
13. Kannel WB, Cupples LA, D`Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. Hypertension 1988;11:1145 -1150.
14. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. Circulation 1990;81:700-702.
15. Verdecchia P, Schillace G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990;81: 528-536.
16. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive

patients with left ventricular hypertrophy. Am Heart J 1992;67:1307-1311.
17. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucce A, Sacchi N, Battistelli M, at al. Gender, day-night blood pressure change, and lefe ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. Am J Hypertens 1995;8: 193-196.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, at al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. Circulation 1993;88:986-992,
19. Cuspidi C, Lonati L, Samieri L, Macca G, Valagussa L, Zaro T, at al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. J Hypertens 1999;17:1339-1344.
20. Grandi A, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, at al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. Am J Cardiol 2002;89:1193-1196.
21. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertalzzoli G, Mgrini G, at al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. Cardiovasc Ultrasound 2003;14:1.
22. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57:450-458.
23. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of singe-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. Circulation 1997;95: 2007-2014.
24. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large scale intervention trial. The Complior study. J Hypertens 2001;19:813-818.
25. Tot-Moukouo JJ, Achimastos A, Asmar R, Hugues CJ, Safar M. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. Am Heart J 1986;112:136-140.
26. Grandi AM, Zanzi P, Piantanida E, Gaudio G, Bertolini A, Guasti L, et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly-diagnosed never-treated hypertensives. Int J Obes 2000;24:954-958.
27. Kario K, Schwartz JE, Shimada K, Pickering TG. Is nocturnal blood pressure dipping reproducible? Am J Hypertens 1999;12:241.
28. Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatoty blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. Am J Hypertens 2000; 13:1035-1038
29. Mansoor GA, Massie BM. Left ventricular hypertrophy: a potnet cardiovascular risk factor and its relationship to offece and ambulatory blood pressure. Blood Press Monit 1999;4: S19-22.
30. Claudio P, Armando M, Fabrizio Ci, Simona B, Michaela Kozakova, at al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper ypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. J Hypertens2003;21:445-451.

보건소와 종합병원을 이용하는 고혈압 환자의 건강행태 비교

충남대학교 보건대학원[1], 충남대학교 의과대학 예방의학교실[2]

권경희[1] · 권윤형[2] · 이태용[2]

=Abstract=

Comparison of Hypertensives' Health Related Behaviors of Health Center and a University Hospital

Kyung-Hee Kwon[1], Yun-Hyung Kwon[2], Tae-Yong Lee[2]

Graduate School of Public Health, Chungnam National University[1]
Department of Preventive Medicine and Public Health
College of Medicine, Chungnam National University[2]

Background and Objectives: This study was performed to examine the differences between hypertension control, lifestyle modification and KAP(Knowledge, Attitude and Practice) of hypertensives using health center and a University hospital.

Methods: The data was obtained from the patients whose hypertension was treated in health center or a University Hospital from December, 2001 to January, 2002. Among these people, we selected total 204 cases of hypertensives over 50 years old, 102 patients from public health center(56 males, 46 females), 102 patients from a University hospital(52 males, 50 females).

Results: More patients were well-controlled in a University hospital than health center's. For the knowledge status of the hypertension, correct answer rate was higher in health center related with 'existence of the cause of hypertension'(p=0.013) and in a University hospital related with 'effect of exercise'(p=0.020). The knowledge for criteria and cause of hypertension and adequate exercise were low, and for the necessity of treatment, continuous treatment and the effect of treatment was high in both groups. More than 80% of hypertensives had good attitude and a half of the patients had a load of expense economically but were not statistically significant. Among the lifestyle, only the number of times of exercise a week was statistically significant and patients in health center exercised 2.6 times a week, patients in a University Hospital 1.6 times a week. In smoking habits, ex-smoker was about 50% of male and the rate of practice was high. In drinking habits, current drinker occupied from 40-50% of male and the rate of practice was low. Male patients practiced more actively and regularly related with exercise. The practice of low salt diet was higher in health center's patients than hospital's. 30-40% of the total was overweighted in BMI. Generally the knowledge status was high but the correlation was low between knowledge status and attitude or practice.

Conclusions: There was few people whose hypertension was treated to below the accepted level and there was poor attention for change of lifestyle for hypertension control. Aging and combination of diseases made active weight control such as exercise to be difficult. Thus continuing consulting and education are needed for change of lifestyle in the future and guidance of appropriate exercise for individuals may be given.

Key words: Hypertension, Health related behavior, lifestyle

서 론

경제발전으로 인한 생활수준의 향상으로 생활양식과 환경이 변화되면서 질병 발생 양상 및 사망원인은 전염성 질환에서 비전염성 질환으로 변화하였다. 우리나라도 사망원인의 대부분이 만성 퇴행성 질환이며 이 중 순환기계 질환이 사망원인의 수위를 차지하고 있다.[1)]

뇌혈관 질환의 가장 중요한 위험인자는 고혈압으로 알려져 있으며, 1990년에 실시한 우리나라의 전국 혈압조사[2)]에 의하면 고혈압의 가족력, 연령, 음주, 비만 등이 혈압과 강한 연관성을 보여, 고혈압의 위험요인 중에서도 생활양식이 중요한 것으로 밝혀지고 있다. 생활양식이란 개인이 내리는 결정들로서 건강에 영향을 미치고 어느 정도는 스스로 통제 가능한 것들로 정의할 수 있는데,[1)] 경증의 고혈압은 생활양식의 중재만으로 성공적인 치료 효과를 얻었다는 보고[3)]도 있다. 건강행태 변화가 혈압에 미치는 영향에 대해서는 비만의 조절이 무엇보다 중요하며 흡연, 음주, 운동 등도 혈압에 영향을 미치는 중요한 요인들로, 계속적인 생활양식의 개선을 위한 노력이 필요하다.[4-5)] 고혈압 관리 장애요인에 대한 의사들의 응답에서도 생활양식 변화, 처방된 약물의 미복용, 문제에 대한 이해부족, 약물치료 비용의 순으로 응답한 것으로 보아 생활양식의 변화를 가장 큰 장애요인으로 지적하였다.

우리나라 의료기관의 경우 치료 중심적인 관리에 치중하고 있으며, 대한고혈압학회가 최근 국내 고혈압 환자들을 대상으로 조사한 결과 고혈압 환자의 약 12%만이 적절한 약물치료를 받고 있는 것으로 나타났다. 고혈압 진단 후의 건강행태 변화가 고혈압 관리에 가장 큰 장애요인이라는 것은 여러 연구에서 나타났지만 이에 대한 기초연구가 제대로 수행되지 않고 있는 실정이다. 우리나라의 경우 대부분의 고혈압 환자가 보건소 및 민간 의료기관에서 치료를 받고 있으므로 이에 보건소와 종합병원을 이용하는 고혈압 환자의 지식, 태도, 실천정도 및 현재 혈압조절 정도를 조사하기 위하여 본 연구를 수행하였다. 구체적으로 첫째, 보건소와 병원 이용 고혈압 환자의 건강행태의 차이를 비교하여, 고혈압 환자의 혈압조절 정도 및 생활양식의 변화를 알아보고, 둘째, 고혈압에 대한 지식, 태도 및 실천과의 상관관계를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 12월부터 2002년 1월까지 대전광역시에 있는 1개 보건소와 1개 대학병원을 임의 추출하여, 보건소와 종합병원 외래에서 고혈압 치료를 받고 있는 50세 이상의 환자를 대상으로 연구자가 직접 작성한 구조화된 설문지를 사용하였으며, 설문문항을 이해하고 응답이 가능했던 214명의 자료를 수집하였다. 응답자 중에서 설문 문항에 누락된 응답이 많은 대상자들과 고혈압 진단 후 건강행태의 변화를 측정하기 힘든 환자들로 고혈압 진단기간이 1년 미만인 환자들은 제외하여, 보건소 내소자 102명, 종합병원 내원자 102명, 총 204명을 분석대상으로 하였다.

2. 방법

혈압수준은 환자의 의무기록지를 참고하여 최근에 측정한 2회 측정값의 평균값을 취하였으며, 혈압이 조절되는 그룹 (수축기혈압 140 mmHg 미만과 이완기혈압 90 mmHg 미만)과 조절되지 않는 그룹 (수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상)으로 구분하였다.

조사대상자의 연령이 고령이기 때문에 일대일 면접법 및 자기 기입식 설문조사 방법을 사용하였다. 설문조사 항목으로 일반적인 특성에 성별, 연령, 교육수준, 가구 월수입, 주관적인 건강상태, 고혈압의 가족력을 포함하였고, 고혈압에 관련된 지식 12문항, 고혈압 환자들의 장애와 건강행위에 대한 태도 7문항, 고혈압조절을 위한 실천 6문항, 혈압조절을 위한 약물 및 비약물적 방법 5문항, 생활양식 및 건강관련 행태

에 따른 고혈압 환자의 분포 6문항, 기타 3문항으로 구성하였다.

지식에 관한 문항으로 '고혈압치료를 위해 혈압수준을 얼마까지 낮추어야 한다고 생각합니까?', '식염섭취가 고혈압발생과 관련이 있다고 생각하십니까?'. '비만이 고혈압 예방과 관련이 있다고 생각하십니까?', '고혈압으로 인해 합병증이 생길 가능성에 대해 어떻게 생각하십니까?', '고혈압의 치료가 가능하다고 생각하십니까?' 등의 고혈압의 기준, 고혈압의 원인, 치료의 필요성, 계속적인 치료, 가장 흔한 합병증, 치료의 목적, 저염식의 효과, 비만과의 관련성, 운동의 효과, 적절한 운동, 혈압 강하제의 효과, 치료의 효과 등에 대하여 조사하였다. 태도에 관한 문항으로는 '혈압약은 언제까지 복용해야 한다고 생각하십니까?', '혈압약을 복용하면 합병증이 예방된다고 생각하십니까?' 등의 지속적 치료에 대한 태도, 혈압조절 여부에 대한 태도, 합병증 발생에 대한 태도, 저염식의 중요성에 대한 태도, 비만의 중요성에 대한 태도, 혈압 강하제의 효과에 대한 태도, 경제적 부담에 대한 태도 등을 측정하였다. 실천에 관한 문항으로 정기적인 건강검진, 고혈압 치료 노력 중 가장 실천이 어려운 것, 혈압조절 여부, 약물 복용의 규칙성, 혈압 측정 횟수, 의료기관 방문 횟수, 혈압조절을 위한 약물 및 비약물적 방법, 흡연습관, 음주습관, 규칙적 운동, 주당 운동 횟수, 염분섭취, 체질량지수(body mass index; BMI) 등을 측정하였으며, 기타 항목으로 고혈압 진단기간, 합병증 발생 유무 및 보건교육 참여의사 등을 조사하였다.

3. 분석방법

분석에 사용된 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 프로그램 (버전 10.0)을 사용하였고, 보건소와 종합병원 이용 환자별 일반적인 특성, 고혈압의 지식, 태도 및 실천의 차이는 χ^2-test 또는 t-test를 실시하여 유의성 검증을 하였다. 혈압 측정횟수와 의료기관 방문횟수는 t-test를, 고혈압의 지식, 태도, 실천 각 항목 관련 변수들 간의 상호관련성은 Pearson의 상관분석으로 분석하였다.

결 과

1. 일반적인 특성

보건소와 병원을 이용하는 고혈압 환자의 연령 분포를 보면 연령이 많을수록 보건소 이용자가 더 많았다. 보건소 이용자의 평균연령은 67세, 병원 이용자는 64세로 보건소 이용자의 연령대가 병원 이용자들보다 높은 것으로 나타났다 (p=0.008). 성별 분포는 보건소와 병원 모두 남자가 여자보다 다소 많았으며, 두 군간에 성별구성비는 차이가 없었다. 교육수준이 상대적으로 높은 사람들에서 병원 이용이 더 많았지만 통계적인 유의성은 없었다. 월수입별로는 100만원 미만에서 보건소 이용자가 72.5%로 더 많았고, 100만원 이상에서는 병원 이용자가 49.0%로 보건소 이용자보다 더 많았다 (p=0.002).

주관적인 건강상태별로는 "건강하지 않다" 라고 생각하는 환자가 보건소 이용자에서 47.1%, 병원 이용자에서는 63.7%로 주관적인 건강인식이 병원 이용자들의 경우 더 나빴으며, "건강하다" 라고 생각하는 환자는 보건소가 28.4%, 병원이 5.9%로 보건소 이용자들이 스스로 더 건강하다고 생각하고 있었고 통계적으로 유의하였다 (p=0.000). 가족력의 유무로는 부모, 조부모, 형제자매 중 어느 한 쪽이라도 고혈압의 가족력이 있는 경우가 보건소 이용자는 40.2%, 병원 이용자는 49.0%으로 병원 이용자에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 1).

2. 치료기관별 고혈압 치료효과의 비교

고혈압 치료효과를 비교하면 혈압이 조절되고 있는 그룹 (수축기혈압<140 이면서 이완기혈압<90)과 조절되지 않는 그룹 (수축기혈압≥140 또는 이완기혈압≥90)으로 나누어 볼 때 혈압이 조절되는 그룹은 병원 이용자가 48.4%로 보건소 이용자 37.5%에 비해 더 높았으며, 조절되지 않는 그룹은 보건소 이용자가

Table 1. 조사대상자의 일반적인 특성 (%)

변 수	보건소	종합병원	p-value
연령			0.008
50-59	15 (14.7)	30 (29.4)	
60-69	38 (37.3)	42 (41.2)	
≥ 70	49 (48.0)	30 (29.4)	
Mean±SD	67.2±8.26	64.2±10.28	0.023
성별			0.575
남자	56 (54.9)	52(51.0)	
여자	46 (45.1)	50(49.0)	
교육수준			0.240
초등학교	41 (40.2)	34 (33.3)	
중학교	24 (23.5)	19 (18.6)	
고등학교	22 (21.6)	23 (22.5)	
대학 이상	15 (14.7)	26 (25.5)	
월평균 수입			0.002
100만원 미만	74 (72.5)	52 (51.0)	
100만원 이상	28 (27.5)	50 (49.0)	
건강상태			0.000
건강	29 (28.4)	6 (5.9)	
보통	25 (24.5)	31 (30.4)	
불건강	48 (47.1)	65 (63.7)	
가족력			0.205
있음	41 (40.2)	50 (49.0)	
없음	61 (59.8)	52 (51.0)	
계	102 (100.0)	102 (100.0)	

Table 2. 치료기관별 고혈압 치료효과의 비교 (%)

그룹 \ 기관	보건소	대학병원	p-value
혈압이 조절되는 그룹	36 (37.5)	44 (48.4)	0.134
혈압이 조절되지 않는 그룹	60 (62.5)	47 (51.6)	
계	96 (100.0)	91 (100.0)	

62.5%로 병원 이용자 51.6%에 비해 더 높았으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 2).

3. 치료기관별 고혈압 환자의 지식상태

전체 12개 문항 질문에서 보건소 이용자의 정답률이 병원 이용자 정답률보다 높은 문항은 8개 문항이었고 병원 이용자의 정답률이 높은 문항은 4개 문항이었다. 그 중에서 통계적으로 유의하게 차이를 보인 문항은 2개 문항이었는데, 하나는 고혈압의 가장 큰 원인에 대해서는 "원인이 알려지지 않음"으로 응답한 정답자수는 보건소 9.9%, 병원 2.9%로 병원 이용자에서 낮았으며, 통계적으로 유의하였다 (p=0.013). 또 하나는 규칙적인 운동이 혈압을 감소시킨다고 생각하는가 하는 질문에 그렇다고 답한 응답자는 보건소 74.5%, 병원 82.4%로 병원 이용자의 정답률이 높았다 (p=0.020)(Table 3).

Table 3. 치료기관별 고혈압 환자의 지식상태* (%)

문 항	보건소 (n=102)	대학병원 (n=102)	p-value
고혈압의 기준	42 (41.2)	56 (54.9)	0.130
고혈압의 원인	10 (9.9)	3 (2.9)	0.013
치료의 필요성	83 (81.4)	73 (71.6)	0.209
지속적인 치료	91 (89.2)	79 (77.5)	0.067
가장 흔한 합병증	80 (78.4)	74 (72.5)	0.329
치료의 목적	73 (71.6)	62 (61.4)	0.254
저염식의 효과	80 (78.4)	76 (74.5)	0.804
비만과의 관련성	74 (72.5)	70 (68.6)	0.605
운동의 효과	76 (74.5)	84 (82.4)	0.020
적절한 운동	8 (7.8)	13 (12.7)	0.686
혈압강하제의 효과	90 (89.1)	89 (87.3)	0.867
치료의 효과	71 (69.6)	76 (74.5)	0.446

*: 정답률

Table 4. 치료기관별 고혈압환자의 장애와 건강행위에 대한 태도 (%)

문 항	보건소 (n=102)	병원 (n=102)	p-value
지속적인 치료	97 (95.1)	100 (98.0)	0.249
혈압조절 여부	82 (80.4)	85 (83.3)	0.781
합병증 발생	100 (98.0)	91 (89.2)	0.135
저염식의 중요성	89 (87.3)	92 (90.2)	0.397
비만의 중요성	80 (78.4)	84 (82.4)	0.476
혈압강하제의 효과	85 (83.3)	85 (83.3)	0.732
경제적 부담	51 (50.0)	50 (49.0)	0.500

Table 5. 치료기관별 고혈압 조절을 위한 실천 (%, Mean±SD)

변 수	보건소	대학병원	p-value
정기적인 건강검진 (n=197)			0.794
받고 있음	56 (55.4)	55 (57.3)	
받지 않음	45 (44.6)	41 (42.7)	
실천하기 가장 어려운 행위 (n=194)			0.229
혈압강하제 복용	8 (7.8)	8 (7.8)	
운동	21 (20.6)	33 (32.4)	
식이요법	31 (30.4)	20 (19.6)	
금연 및 금주	12 (11.8)	11 (10.8)	
없음	28 (27.5)	22 (21.6)	
약물복용에 의한 효과 (n=199)			0.881
혈압이 조절됨	87 (85.3)	82 (84.5)	
혈압이 조절되지 않음	15 (14.7)	15 (15.5)	
혈압강하제 복용의 규칙성 (n=201)			0.854
규칙적	95 (93.1)	92 (92.9)	
불규칙적	7 (6.9)	7 (7.1)	
혈압측정회수/1개월 (n=195)			0.791
	5.4±8.65	5.8±7.84	
의료기관 방문회수/1개월 (n=195)	1.2±0.57	1.0±1.18	0.068

Table 6. 혈압조절을 위한 약물 및 비약물적 방법 실천 (%)

변 수	보건소	대학병원	p-value
약물복용			0.318
예	98 (96.1)	91 (92.9)	
아니오	4 (3.9)	7 (7.1)	
운동			0.245
예	37 (36.3)	28 (28.6)	
아니오	65 (63.7)	70 (71.4)	
식이요법			0.827
예	39 (38.2)	36 (36.7)	
아니오	63 (61.8)	62 (63.3)	
금연 및 금주			0.069
예	34 (33.3)	45 (45.9)	
아니오	68 (66.7)	53 (54.1)	
한방치료 및 민간요법			0.116
예	6 (5.9)	12 (12.2)	
아니오	96 (94.1)	86 (87.8)	
계	102 (100.0)	98 (100.0)	

4. 치료기관별 고혈압 환자들의 장애와 건강행위에 대한 태도

전체 7개 문항 중 2개 문항에서는 보건소 이용자가 좋은 태도에 대한 응답률이 높았고 4개 문항에서는 병원 이용자의 좋은 태도에 대한 응답률이 높았으며 1개 문항에서는 서로 같았다. 통계적으로 차이를 보이는 응답률은 어느 문항에서도 없었다 (Table 4).

5. 치료기관별 고혈압조절을 위한 실천

총 102명의 대상자들 가운데 고혈압의 합병증 예방을 위한 정기적인 건강검진을 받고 있는 대상자는 보건소 55.4%, 병원 57.3%에 불과했다. 고혈압 치료 노력 중 가장 실천이 어려운 것으로 보건소 이용자는 식이요법이 30.4%로 가장 많았으며, 병원 이용자는 운동이 32.4%로 가장 많게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 약물 복용으로 혈압이 조절되고 있다고 생각하는 대상자가 보건소 85.3%, 병원 84.5%로 높게 나타났으나 두 집단 간의 구성비는 차이가 없었다. 혈압강하제 복용을 규칙적으로 한다고 한 응답자는 보건소 93.1%, 병원 92.9%로 높은 순응도를 보였다. 월별 혈압 측정횟수 및 의료기관 방문횟수는 두 집단 간에 차이가 없었다 (Table 5).

6. 혈압조절을 위한 약물 및 비약물적 방법

현재 실천하고 있는 약물 및 비약물적 방법으로 약물 복용, 운동, 식이요법 실천율은 보건소 이용자가 병원 이용자에 비해 더 높았고, 금연 및 금주, 한방치료 및 민간요법에서는 병원 이용자가 보건소 이용자에 비해 더 높게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 6).

7. 생활양식 및 건강관련 행태에 따른 고혈압 환자의 분포

고혈압 진단 후 생활양식 및 건강관련 행태에 대해서 성별, 의료기관별로 조사한 결과 흡연 습관에서는 여자의 경우 흡연자가 적었으며, 남자에서는 과거흡연자가 보건소 46.4%, 병원 49.0%로 많아 흡연습관에 변화가 있었음을 보여주었다. 음주 습관별로는 남자에서 현재 음주자가 보건소 51.8%, 병원 38.8%로 비음주자, 과거 음주자에 비해 높게 나타났으며 이는 음주습관의 변화가 어려운 문제임을 시사하며, 남녀별 유의성은 있었으나 두 집단간에 유의한 차이는 없었다.

규칙적인 운동에서는 보건소 이용자의 경우 남자는 "불규칙적으로 실천함" 39.3%, 규칙적으로 실천함" 35.7%의 순으로 높았고, 여자는 "아무것도 하지 않음"이 60.9%로 높게 나타났으며, 병원 이용자는 남녀 모두 아무것도 하지 않음" 집단이 각각 40.8%, 63.3%로 높게 나타났다. 운동 횟수별로는 보건소 이용자가 주당 평균 2.64회, 병원 이용자는 1.61회로 보건소 이용자의 운동 횟수가 더 높게 나타났다 (P=0.019). 이와 같은 결과는 병원 이용자들의 경우 합병증과 중증의 고혈압 환자들이 많은 관계로 운동이 불가능하거나 제한적일 수밖에 없을 것으로 보여진다.

염분 섭취별로는 환자 각 개인의 주관적인 판단에 의존하여 싱겁게 먹음, 보통, 짜게 먹음으로 구분하였는데 보건소 이용자의 경우 싱겁게 먹는 집단이 남녀 모두에서 각각 높은 50.0%, 60.5%이며, 병원 이용자도 남녀 모두에서 싱겁게 먹는 군이 각각 39.0%, 41.0%로 높았으나 보건소 이용자들의 저염식의 실천 정도가 근소하게 더 높았지만 통계적인 유의성은 없었다. 비만도별로는 정상군 ($20.0 \leq BMI \leq 24.9$)인 경우 보건소에서는 남자 57.4%, 여자 61.0%, 병원에서는 남자 49.0%, 여자 54.0%로 전체의 55.1%를 차지했으며, 과체중 ($BMI \geq 25.0$)인 경우 보건소는 남자 35.2%, 여자 36.6%, 병원은 남자 45.1%, 여자 42.0%로 전체의 39.8%를 차지하였고, 두 집단 간에 통계적인 유의성은 없었다 (Table 7).

8. 고혈압 진단기간, 합병증 발생 유무 및 보건교육 참여의도

고혈압의 진단기간이 5년 이하인 환자는 보건소 이용자가 48.0%로 병원 이용자 31.3%에 비해 높았고, 10년-19년과 20년 이상은 병원 이용자가 각각 36.4%,

11.1%로 보건소 이용자 21.4%, 9.2%에 비해 더 높아 전체적으로 보건소에 비해 병원 이용자가 고혈압의 진단기간이 더 길었으나 통계적인 유의성은 없었다.

"현재 앓고 있거나 치료받고 있는 고혈압 관련 합병증이 있습니까" 라는 질문에 "있다"라고 응답한 사람은 병원 이용자가 63.7%, 보건소 이용자 27.5%로 병원 이용자에서 합병증이 있는 환자들이 더 많았다 (p=0.000).

고혈압에 대한 보건교육을 실시하면 참가할 용의가 있다고 대답한 응답자는 보건소, 병원 모두 참가할 용의가 없다는 응답자에 비해 높았지만 두 집단 간의 통계적인 유의성은 없었다 (Table 8).

9. 고혈압의 지식, 태도 및 실천간의 상관관계

고혈압에 관한 지식, 태도 및 실천에 관한 상호 관련

Table 7. 생활양식 및 건강관련 행태에 따른 고혈압 환자의 분포 (%, Mean±SD)

변 수	보건소		p-value	대학병원		p-value	계	p-value
	남자	여자		남자	여자			
흡연습관 (n=199)			0.000			0.000		0.879
원래 안피움	20 (35.7)	43 (93.5)		15 (30.6)	46 (95.8)		124 (62.3)	
피우다 끊음	26 (46.4)	2 (4.3)		24 (49.0)	0 (0.0)		52 (26.1)	
현재 피움	10 (17.9)	1 (2.2)		10 (20.4)	2 (4.2)		23 (11.6)	
음주습관 (n=199)			0.000			0.000		0.192
원래 안마심	14 (25.0)	37 (80.4)		14 (28.6)	41 (85.4)		106 (53.3)	
마시다 끊음	13 (23.2)	1 (2.2)		16 (32.7)	2 (4.2)		32 (16.1)	
현재 마심	29 (51.8)	8 (17.4)		19 (38.8)	5 (10.4)		61 (30.7)	
운동습관 (n=200)			0.001			0.022		0.374
규칙적 운동	20 (35.7)	8 (17.4)		17 (34.7)	6 (12.2)		51 (25.5)	
불규칙적 운동	22 (39.3)	10 (21.7)		12 (24.5)	12 (24.5)		57 (28.5)	
안함	14 (25.0)	28 (60.9)		20 (40.8)	31 (63.3)		92 (46.0)	
운동회수/1주 (n=166)								0.019
	2.6±3.00			1.6±2.51				
염분 섭취 (n=166)			0.488			0.676		0.158
싱겁게 먹음	24 (50.0)	23 (60.5)		16 (39.0)	16 (41.0)		79 (47.6)	
보통	10 (20.8)	8 (21.1)		14 (34.1)	10 (25.6)		42 (25.3)	
짜게 먹음	14 (29.2)	7 (18.4)		11 (26.8)	13 (33.3)		45 (27.1)	
BMI (n=194)			0.561			0.836		0.536
≤19.9	4 (7.4)	1 (2.4)		3 (5.9)	2 (4.0)		10 (5.1)	
20.0-24.9	31 (57.4)	25 (61.0)		25 (49.0)	27 (54.0)		108 (55.1)	
≥25.0	19 (35.2)	15 (36.6)		23 (45.1)	21 (42.0)		78 (39.8)	

성을 본 결과 지식과 태도의 상관관계는 r=0.285, 지식과 실천은 r=0.229로 양의 상관관계를 가지므로 고혈압에 대한 지식이 높을수록 태도와 실천도 높아지는 것으로 나타났다. 고혈압에 대한 태도와 실천과의 관계도 r=0.287로 양의 상관관계를 보였다 (Table 9).

고 찰

의료기관의 특성에 따라 이용하는 고혈압 환자의 건강행태 및 혈압조절 상태를 파악하고자 실시한 본 연구에서는 고혈압 발생률이 60세를 기점으로 급격하게 변하고 연령에 따른 외래 이용 양상이 U자형인 것6)을 감안하여 연구대상자를 50세 이상으로 제한하였다. 연구 결과 보건소 이용자는 70세 이상이 많았고 병원 이용자는 상대적으로 50대가 많았는데 이는 보건소를 이용하는 사람들 중 기초생활 대상자와 같은 경제적, 의료 취약계층이 많으며, 이들 대부분이 생활능력이 없는 노인층이었기 때문인 것으로 보인다. 성별로는 두 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았으므로 본 연구에서는 Table 7을 제외하고 성별로 유의성 검정은 하지 않았다.

보건소 이용자가 병원 이용자에 비해 교육수준이 약간 낮았으며, 월수입은 100만원이하가 더 많았고 (p=0.001), 스스로 "건강하다"고 생각하는 사람이 더 많았으며, 고혈압의 가족력이 없는 환자들이 더 많았다. 주관적인 건강상태는 "건강하지 않다"가 병원 이

Table 8. 고혈압 진단기간과 합병증 발생 유무 및 보건교육 참여 의도 (%)

변 수	보건소	대학병원	p-value
고혈압 진단 기간			0.060
≤ 5yrs	48(47.0)	32(31.3)	
5- 9yrs	22(21.6)	22(21.6)	
10-19yrs	22(21.6)	37(36.3)	
≥ 20yrs	10(9.8)	11(10.8)	
합병증 발생			0.000
있음	28(27.5)	65(63.7)	
없음	74(72.5)	37(36.3)	
보건교육 참여 의도			0.243
있음	71(69.6)	60(58.8)	
없음	31(30.4)	42(41.2)	
계	102(100.0)	102(100.0)	

Table 9. 고혈압의 지식, 태도 및 실천간의 상관관계

	지 식	태 도
태 도	0.285*	-
실 천	0.229*	0.287*

*: p<0.01

용자들이 월등히 높았으며, 이는 합병증과 동반된 질환으로 고통받고 있는 환자수가 많음을 의미한다.

고혈압 환자들에서 일정 혈압수준이하로 조절이 되고 있는 환자들은 병원 이용자가 48.4%로 보건소 이용자 37.5%에 비해 더 많아 병원 이용자들에서 보건소 이용자들에 비해 혈압조절이 잘 되고 있는 것으로 나타났다. 그러나 두 집단 모두 혈압이 조절되지 않는 환자들이 보건소, 병원 각각 62.5%, 51.6%로 높았으므로 그 원인을 파악하도록 하고, 치료방법 및 생활양식의 변화를 시도하는 것도 좋은 관리방안으로 사료된다.

보건소와 병원 이용자 두 집단 간에 지식의 차이를 측정하였으나, 운동의 효과와 고혈압의 원인에 대해서만 유의한 차이를 보였다. 보건소 환자들이 고혈압의 원인에 대해 더 많이 알았고, 운동의 효과에 대해서는 병원 이용자의 지식상태가 더 높았다. 두 집단 모두 치료의 효과에 대한 지식과 계속적인 치료가 혈압하강에 도움을 준다고 생각하는 환자들이 많았다. 또한 고혈압 환자에게 부적절한 운동에 대한 지식과 고혈압의 원인 및 기준에 대해서는 가장 낮은 지식을 가지고 있었다. 이는 환자 개인의 학력이나 연령 등에 영향을 받을 수 있으므로 의사가 진료시 알기 쉽게 설명하고 개인 및 소집단 규모의 교육이 필요할 것으로 생각된다.

고혈압에 대한 태도에 대해서는 두 집단 모두 지속적인 치료가 중요하다고 생각하는 대상자들이 많았으며, 스스로 혈압이 조절되고 있다고 생각하는 대상자가 85.3% 84.5%로 그 비율이 높은데 비해 실제 혈압이 조절되고 있는 환자 수는 병원 48.4%, 보건소 37.5%로 약 반수도 안되고 있는 것으로 보아 혈압조절에 대한 주관적 인식도가 실제보다 더 높게 나타났다. 합병증 발생에 대해서는 98.0%, 89.2%의 환자들이 중요성을 인식하고 있었고, 저염식의 중요성에 대한 태도도 높았으며, 약의 효과에 대한 태도 및 BMI의 중요성에 대한 태도의 순으로 높게 나왔다. 그러나 여러 연구에서 BMI가 고혈압의 위험인자[5,7]로 알려져 있으므로 체중조절이 고혈압의 관리에 중요하다는 것을 환자들에게 상기시켜 주어야 할 것이다.

치료의 경제적 부담에 대해서는 두 군 모두 과반수에서 부담이 된다고 하였으나, 월수입을 생각할 때, 보건소 이용자가 병원 이용자에 비하여 월수입이 적었던 반면, 치료비는 보건소가 적은 비용부담이 되었으며, 병원 이용자는 월수입이 높았던 반면 치료비가 보건소에 비해 더 많이 부담되었으므로, 경제적 부담에 따른 태도는 두 집단 간이 유사하다는 것을 알 수 있다. 고혈압의 치료기간은 병원 이용자가 더 길었으며, 이는 고혈압이 장기화되면서 합병증이 발생하기 때문인 것으로 사료된다.

혈압 측정횟수는 보건소와 병원 이용자 간에 월 5회 이상으로 차이가 없었으며, 평균적으로 1개월에 5회 정도 혈압을 측정하는 것으로 나타났다. 의료기관 방문횟수는 보건소가 병원보다 약간 높으나 보건소 이용자와 병원 이용자 모두 월 평균 1회 의료기관을 방문하는 것으로 나타났다. JNC Ⅵ 보고서[8]에서는 일단 혈압이 안정되면 3-6개월 간격으로 하되 환자의 상태에 따라 결정하도록 권장하고 있는데, 월 평균 1회 의료기관을 방문하는 것은 혈압이 안정화 되지 않았기 때문으로 해석되며, 이에 대한 정확한 원인조사가 필요하다.

일상 생활양식의 변화를 연구한 기존의 논문들[9-10]을 보면 과거에 단순히 약물치료의 보조수단으로 여겨졌던 생활양식의 개선이 약물치료보다 더 중요하고 우선적으로 행해지고 있다고 보고 되었으며, 생활양식의 개선에는 상당한 동기화가 이루어져야 한다고 한다[11]. 고혈압 진단 후 일상 생활습관의 변화에서 흡연습관은 비흡연자가 많은 여성을 제외하고 남성만을 비교한 결과 보건소, 병원 모두 과거 흡연자가 가장 많게 나와 흡연습관의 변화는 있었다고 나타났으나 남녀 모두를 합한 통계적 검정에서는 유의하지 않았다. 황[9]의 보고에 의하면 고혈압 관련 지식점수가 높을수록 생활습관들, 즉 식이 변화율, 규칙적 운동 실천율이 높았으나, 금연 실천율은 낮았다고 하여 본 연구와는 다른 결과를 보였다. 음주습관에서 여성은 비음주자가 많아 제외하고 남성만을 비교했을 때, 보건소

와 병원 모두 현재 음주자가 높은 비율을 차지하고 있어 음주습관의 변화가 흡연에 비해 더 어려움을 보여주는 결과이며, 음주도 마시는 양과 횟수 등에 따라 더 세분화하여 조사해 볼 필요가 있겠다. 규칙적인 운동은 주당 운동 횟수가 보건소 환자 주 2회 이상, 병원 환자 주 1회 이상으로 보건소 환자의 운동 횟수가 더 많았고 유의하였다. 이 결과는 조사시기가 겨울철로 계절적으로 옥외활동이 제한될 수밖에 없었다는 점과 병원 환자 중 합병증을 가진 환자가 많아 운동에 제한을 받을 수밖에 없었기 때문으로 생각된다.

식염섭취는 보건소 환자가 병원 환자보다 저염 실천율이 더 높게 나왔으나 통계적인 유의성은 없었는데, 본 연구에서 염분섭취량은 주관적인 판단에 의한 것이므로 소변 및 땀 등을 고려한 과학적이고 객관적인 측정이 요구된다. BMI에 대한 본 연구의 결과에서는 과체중의 비율이 남녀 모두 30-40%에 달하는 만큼 체중조절 실천율이 높다고 할 수 없으며 각 개인에 맞는 체중감량 계획과 교육이 이루어져야 할 것이다.

요 약

연구 배경: 보건소와 병원 이용 환자들의 고혈압 조절정도와 생활양식 변화의 차이, 지식・태도・실천간의 관계를 알아보고자 하였다.

연구 방법: 1개 보건소와 1개 대학병원 외래를 방문한 50세 이상의 고혈압 환자를 대상으로 2001년 12월부터 2002년 1월까지 조사를 실시하여 보건소 102명(남자56명, 여자46명), 병원 102명 (남자52명, 여자50명)의 자료를 수집하고 분석하였다.

결과: 고혈압으로 치료 중인 보건소와 병원 환자들의 혈압의 분포를 보면 병원 이용자들이 보건소 환자들에 비해 혈압조절이 더 잘되는 경향이었다. 고혈압의 지식상태에서 고혈압의 기준과 원인에 대한 지식에서는 보건소 이용자가 높았고 ($p=0.013$), 적절한 운동에 대한 지식에서는 병원 이용자가 높았다 ($p=0.020$). 두 그룹 모두에서 치료의 필요성, 계속적 치료, 치료의 효과 등은 높은 지식수준을 보였다. 고혈압에 대한 태도에서 보건소와 병원 이용 환자간에 유의한 차이는 없었으나 전반적으로 80% 이상이 좋은 태도를 보였으며, 약 50%의 환자들은 치료비용에 경제적인 부담을 가졌다. 1주일에 평균 운동 횟수는 보건소 환자에서 주 2.6회로 병원 환자의 주 1.6회보다 더 많았다. 흡연습관은 과거 흡연자가 남성에서 약 50%로 높은 금연율을 보였으며, 음주습관은 남성에서 현재 음주자가 40-50%로 매우 높았으며, 음주습관의 변화는 실천율이 낮았다. 규칙적인 운동은 성별로 남성에서 실천율이 높았으며, 식염섭취는 보건소 환자에서 병원 환자보다 저염식 실천율이 높았으며, 고혈압에 대한 지식상태는 높았으나 태도, 실천과의 상관관계는 낮았다.

결론: 혈압수준이 일정 수준 이하로 치료가 되는 사람들이 적었으며, 고혈압 치료를 위한 생활양식의 변화를 위하여 노력하는 경향이 낮았다. 노령화와 합병증으로 인해 운동 등의 적극적인 체중조절이 어려운 실정이므로 추후 생활양식의 변화를 위한 계속적인 상담과 교육이 필요하고, 각 개인에 적합한 운동 프로그램 처방이 행해져야 할 것이다.

참고문헌

1. 예방의학과 공중보건 편집위원회 : 예방의학과 공중보건 계축문화사. 2000;p.473-476
2. 김정순 : 역학원론 제1판. 신광출판사. 1991;p.229-230
3. Seppa K, Laippala P, Sillanaukee P. Drinking pattern and blood pressure. Am J Hypertens 1994; 7(3):249-254.
4. 하명화, 이덕희, 이송권. 체중 및 건강행태 변화가 혈압 및 콜레스테롤에 미치는 영향. 예방의학회지 1999; 32(3):416-420.
5. 주리, 정종학. 생활양식과 혈압의 관련성. 예방의학회지 1997;30(3):498-505.
6. 문재우, 김기훈 : 보건행정학. 계축문화사. 1998;p.279

7. 최봉근, 손락성, 윤태영, 최중명, 박순영, 유동준. 일부지역 주민에서 고혈압 이환과 비만지표와의 관련성. 예방의학회지 1999;32(4):443-451.
8. JNC : The sixth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure(JNC Ⅵ). 1997
9. 서성희, 박신용. 보건소방문 고혈압 환자의 약물복용 실태와 관련요인. 한국보건교육학회지 1998;15(2):23- 40.
10. 황정희, 강복수, 윤성호, 김석범, 이경수. 고혈압 환자들의 건강행태. 보건교육건강증진학회지 2000;17(1):115-128.
11. 이은일, 김순덕, 차철환. 일부 근로자들의 고혈압치료형태에 관한 연구. 예방의학회지 1986;19(2):203-211.

강 의

혈관노화와 수축기 고혈압의 발생

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당 서울대학교병원 내과
김 철 호

머리말

나이가 들어감에 따라 혈압이 증가되어 노인에서의 고혈압 환자가 현저히 증가된다. 이러한 현상이 혈관의 노화에 의해서 발생된다는 증거가 축적되고 있다. 본 시간에는 혈관의 노화가 고혈압을 유발하는 기전에 관해서 살펴보도록 한다.

가령에 따른 혈관의 변화

혈관벽은 탄성섬유가 감소되고 콜라겐의 침착이 증가되어 혈관의 탄성이 감소되고 석회화가 동반된다. 또한 혈관내피세포의 기능이 저하되어 혈관확장물질의 분비가 감소되고 이에 의해서 혈관의 예비능이 감소되며 평활근세포는 수축형에서 분비형으로 환원되어 세포의 분열이 촉진되고 섬유화는 증가된다.

혈관탄성의 변화와 맥압의 증가

인구 집단의 혈압을 측정하여 보면 60세 이후에는 수축기 혈압이 증가되고 확장기 혈압이 감소되는 현상이 관찰된다. 이러한 현상이 국내의 노인에서도 관찰되는가는 확실한 증거는 없으나 적어도 수축기 혈압의 증가는 있다고 생각된다 (Fig. 1). 이러한 현상은 혈관의 노화에 따른 탄성도의 감소에 의한 것으로 생각된다.

심장의 구축에 의해서 형성되는 힘은 대동맥을 따라 말초혈관으로 흐르게 된다. 수축기 때 전달된 힘이 혈관의 탄성섬유를 확장시키고 확장기 때 심장에서 혈관으로 전달되는 힘이 없어지면 대동맥의 탄성 섬유의 원상회복에 의해서 대동맥에 힘이 전달되어 확장기의 압력이 유지된다. 전방으로 전달된 힘이 말초에 도달하면 말초로부터의 반사파가 형성되어 말초로부터 중심동맥으로 힘이 전달된다. 이러한 과정에 의해서 대동맥 안의 압력이 형성된다 (Fig. 2).

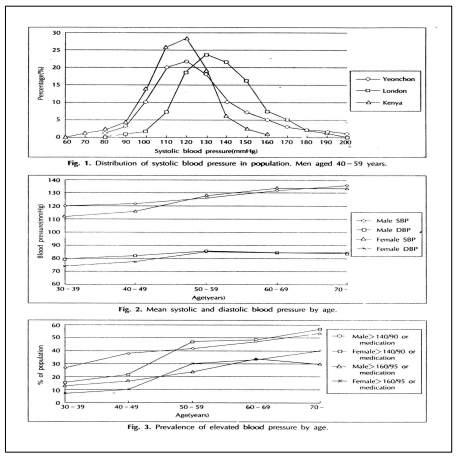


Fig. 1. 연천군에서 시행한 지역사회 주민의 혈압의 대한 연구이다. 가운데 그림에서와 같이 연령의 증가에 따라 수축기 혈압은 증가되나 확장기 혈압은 증가되지 않는다.

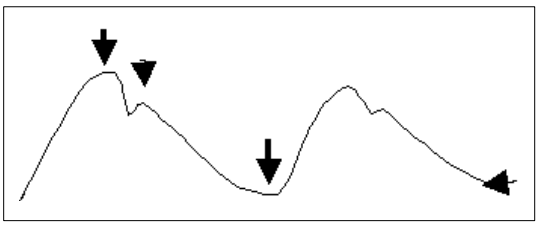


Fig. 2. 첫 번째 화살표는 심장의 수축에 의해서 형성되는 압력이며 두번째 화살표는 반사파에 의해서 형성되는 압력이고 세 번째의 화살표는 대동맥의 탄성에 의해서 형성되는 압력이다.

연령의 증가에 따라 대동맥의 탄성이 감소되면 확장기의 압력의 유지가 힘들어서 확장기 혈압이 유지되지못하게 된다. 또한 혈관내의 혈류속도가 증가되어 반사파가 빨리 중심동맥에 도달하게 되므로 수축기 압력이 증가되게 된다 (Fig. 3).

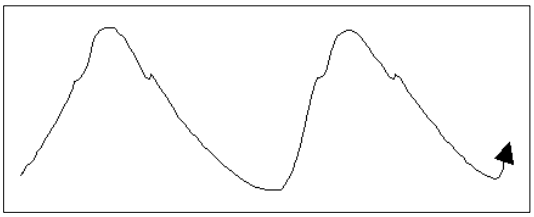


Fig. 3. 노화에 의한 수축기 압력의 증가는 중심동맥으로의 반사파의 조기 도달 때문이며 확장기 혈압의 감소는 대동맥 탄성의 감소에 의해 발생된다.

따라서 노화에 의해서 혈관의 탄성이 감소되면 수축기 혈압이 증가되고 확장기 혈압이 감소되어 맥압이 증가되게 된다.

혈관세포 기능의 변화와 고혈압

혈관 내피세포의 기능도 가령에 따라 변화된다. 인간에서의 변화는 많이 알려져 있지는 않지만 동물에서는 많은 연구가 되어 있다.

내피세포 의존성 혈관이완이 노화된 혈관에서 어떻게 변화되는 가는 동물의 종에 따라 다르고 같은 동물에서도 혈관의 부위에 따라 다르다. 일반적으로 동물의 male에서 female보다는 현저한 변화가 관찰된다. Nitiric oxide (NO)에 의한 혈관이완은 연령의 증가에 따라 감소된다. 그러나 이러한 변화가 NO 분비의 감소에 의한 것인가, NO를 소거시키는 유리산소라디칼의 증가에 의한 것인가는 확실치 않다. 일반적으로 평활근세포의 확장능력은 변화되지 않는 것으로 알려져 있다.

내피세포의존성 혈관수축은 증가되어 있다. 이러한 변화가 내피세포 의존성 혈관확장의 감소에 대한 원인으로 작용한다고 생각되고 있다. 혈관내피세포로부터의 유리산소 라디칼인 superoxide의 분비가 증가되며 superoxide는 NO를 제거한다. 이외에도 노화된 혈관에서는 혈관수축성 프로스타글란딘의 생성이 증가되어 있다. 내피세포에서 생성되는 엔도세린은 노화된 혈관에서 분비가 증가된다. 따라서 혈관수축이 많이 발생되게 된다.

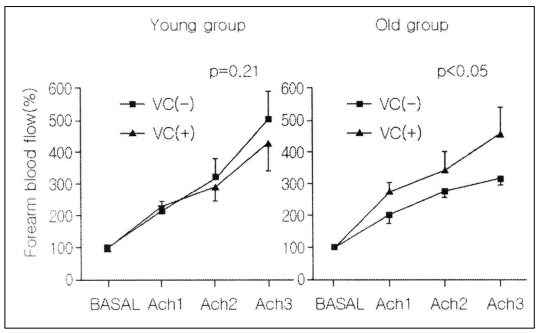


Fig. 4. 내피세포의존성 혈관확장을 평가한 결과로 좌측이 젊은 사람, 우측이 늙은 사람에서의 결과이다.

인간에서의 연구는 많지 않지만 일반적으로 연령의 증가에 따라 내피세포의존성 혈관확장이 감소된다고 알려져 있다. 연자의 결과는 다음의 Fig. 4와 같다. 내피세포 의존성 혈관확장은 아세틸콜린의 주입에 의해서 평가하였는데 아세틸콜린의 용량이 증가되면 혈류량이 증가되게 된다. 좌측의 그림은 젊은 사람에서 우측의 그림은 나이가 많은 사람에서의 결과이다. 내피세포 의존성 혈관 확장이 젊은 사람에서 현저하나 늙은 사람에서는 감소되어 있음을 알 수 있다. 더욱 흥미

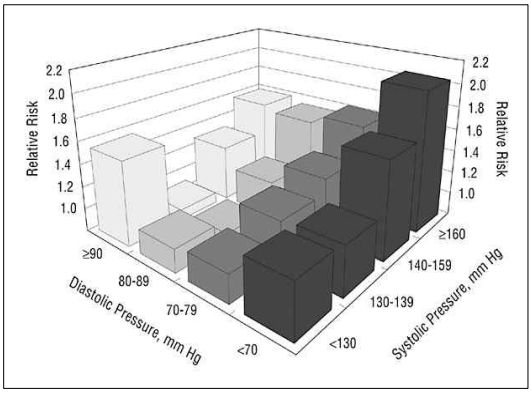


Fig. 5. 수축기 및 확장기 혈압의 변화에 따라 심혈관계사망의 변화를 보여주는 그림이다. 확장기 혈압이 90mmHg 이하인 경우에는 확장기 혈압이 감소될수록, 수축기 혈압이 증가될수록 심혈관 사망이 증가된다.

로운 것은 비타민 C를 동맥에 주입하면서 내피세포의존성 혈관 확장을 다시 평가하여 보면 젊은 사람에서는 더 이상의 증가가 없으나 늙은 사람에서는 증가되는 것으로 보아 항산화제의 효과가 늙은 사람에서만 관찰된다는 것으로 산화물질의 분비가 늙은 사람에서 증가되어 있다는 것을 시사하는 소견이다.

내피세포의존성 혈관확장이 감소되어 있고 내피세포 의존성 혈관수축이 증가되어 있다는 사실은 스트레스가 심혈관계에 가해 질 때 혈압의 상승이 현저하게 되는 기전으로 작용할 수 있다. 즉 운동시에 혈관확장이 적절하게 발생되어야 하지만 노인에서는 수축기 혈압이 과다하게 상승되고 확장기혈압이 감소되지 않는 원인으로 작용할 수 있다.

맥압의 증가와 예후와의 관계

노인에서는 동맥의 탄성도가 감소되어 맥압이 증가하게 된다. 이러한 맥압의 증가는 어떠한 의미가 있는 것인가에 대한 연구 결과가 있다. 미국의 노화연구소에서의 연구 결과로 다음의 Fig. 5에서와 같이 수축기 혈압이 증가될수록 심혈관 사망률이 증가되나 확장기 혈압은 90mmHg 이하인 경우에는 확장기 혈압이 감소될수록 심혈관계사망이 증가된다는 것을 보여주고 있다. 특히 맥압이 증가될수록 심혈관계사망의 증가가 현저하다는 것을 보여주고 있다. 즉 이와 같이 맥압이 증가되면 심혈관계 사망이 증가된다.

또한 수축기 혈압의 증가는 대동맥판막이 개방된 시기에 심장에 가해지는 압력의 증가를 의미하므로 심장에 대한 부하의 증가를 의미한다. 따라서 노인에서 심부전을 증가시키는 직접적인 원인으로 작용한다.

결 론

가령에 따라 동맥의 탄성도가 감소되고 혈류전달속도가 증가되어 수축기 혈압이 증가되고 확장기 혈압은 감소된다. 또한 혈관내피세포의 기능의 감소에 의해서 혈관확장은 감소되고 수축은 증가된다. 이러한 현상은 심장에 대한 부하의 증가로 이어지며 임상적으로는 노인에서의 심부전의 증가 및 심혈관 사망률의 증가로 나타난다. 따라서 노인에서의 고혈압의 발생은 일차적인 현상이 아니면 노화에 따른 이차적인 현상으로 이해되어야 하며 기초적인 분야에서는 혈관탄성도의 감소에 대한 억제 및 내피세포의 기능 향상 등에 대한 연구가 필요하며 임상적으로는 고혈압의 치료에 의한 심혈관 질환의 감소에 노력을 경주하여야 할 것으로 생각된다.

강 의

혈관의 평가 방법으로 어떤 것이 좋은가?

성균관의대 삼성제일병원 내과
박 정 배

머리말

동맥의 맥 (pulse)은 심장이 수축할 때마다 동맥계를 따라 이동함에 따라 형태가 변하고 이는 심박수와 거의 동시에 일어난다. 심장에서 혈액이 분출될 때마다 동맥에서는 혈액의 흐름, 압력 및 내경의 변화가 일어난다 (Fig. 1). 일반적으로 진폭이 증가하고 맥의 파형이 변한다. 노인에서는 동맥 경화를 초래하여 (특히 대동맥에서) 동맥이 딱딱하게 하고, 맥압의 전달 속도를 빠르게 하여, 맥압의 형태의 변화를 유발하고, 고혈압, 고지혈증, 당뇨 등의 혈관병 질환이 있는 경우에 혈관의 특징이 변화한다. 최근에는 비침습적인 방법으로 혈관을 특성을 파악하고자 노력하고 있어 왔는데, 여기에서는 주로 혈관 탄성과 맥압의 전달 속도에 대해서 논의하고자 한다.

맥의 정의 (Fig. 1)

동맥의 맥은 일반적으로 심장의 박동에 의해 주기적으로 변동하고 심박수와 거의 같은 빈도로 일어난다. 매 심장이 수축할 때마다 혈액의 박출은 전신에 퍼져있는 동맥을 따라 혈류 박동 (flow pulsation), 압력 박동 (pressure pulsation) 및 용적 박동 (diameter pulsation)이 일어난다. 임상에서 흔히 맥을 큰 동맥의 맥압 (pressure pulse) 만 생각하고 있다.

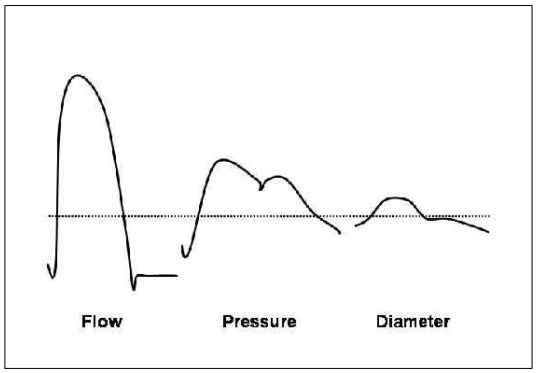


Fig 1. 큰 동맥에서 flow, pressure, diameter의 변화. 혈액이 심장에서 나갈 때에 혈류 변화는 평균 혈류의 약 300%에서 변화가 일어나 가장 뚜렷하고, 혈압은 약 60%, 내경은 약 10% 이내에서 변화가 일어난다.

1) 혈류박동

혈류는 동맥의 내경과 같은 방향으로 이동하는데, electromagnetic flowmeter, catheter를 이용하여 측정하거나 혹은 비관혈적으로 Doppler ultrasonic probe를 이용하여 측정한다. 상행동맥에서 수축기때는 삼각형 모양이고 이완기 때는 흐름이 없으며 그 진폭은 평균 혈류의 300% 이상 변동이 일어날 수 있다. 말초로 갈수록 약화되는데, 1) 동맥의 완충효과 (cushioning effect) 2) 말초동맥의 전체 단면적의 증가에 기인한다.

2) 압력박동

맥의 변동은 대동맥에서 말초로 갈수록 커진다. 즉 말초에서는 평균 압력의 40～80% 에서 변화가 일어난다.

3) 용적박동

용적과 압력의 변화의 관계는 원인과 결과의 관계이다. 압력의 변화는 용적의 변화를 일으키고 또한 그 박동의 형상과 거의 일치한다. 실제로 혈압과 용적의 변화는 직선의 관계가 아니라 curvilinear clockwise hysteretic loop를 취한다 (Fig. 2). Curvilinearity는 동맥의 탄성력에 의하고, hysteresis 는 동맥벽의 점도 (viscosity)에 기인한다. 동맥의 탄성은 중요한데, 동맥의 위치에 따라 다르고, 또한 나이가 들어가면서 나빠지고 특히 중심 탄성동맥 (대동맥, 경동맥) 에서 그 변화가 뚜렷하다. 그래서 어린이의 대동맥은 평균 내경의 10% 에서 변화가 관찰되고, 어린이의 말초 근육혈관에서는 약 5%, 노인의 대동맥에서는 약 4%만 변화가 일어난다. 내경의 변화가 작기 때문에 혈압 변화만큼 측정이 용이하지 않아서 정밀한 기계가 요구된다.

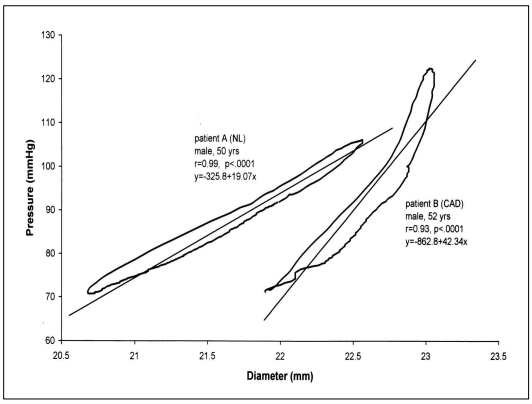


Fig. 2. Clockwise pressure-diameter loop of the same cardiac cycles of the patients. 관상동맥질환자 (patient B) 는 급격한 경사를 나타내어 정상사람 (patient A) 에 비해 감소된 elasticity를 나타낸다.

동맥의 경직도를 나타내는 지표들의 정의 및 공식 (Table 1)

Compliance

Compliance와 distensibility는 비슷한 의미로 사용되는데, compliance는 어떤 혈압의 변화에 대한 면적의 변화를 나타내고 (A/P), distensibility는 어떤 혈압의 변화에 대한 상대적 면적의 변화를 나타낸다 (A/(PxA)); 혈관의 크기가 다를 때 비교하기가 더 쉽다). 반면 elastic modulus는 혈관벽의 경직도 (stiffness) 를 나타내는 용어로, compliance와 달리 혈관의 크기나 형태에 영향을 받지 않는다. 어떤 특정 strain의 변화에 대한 혈관 벽의 stress의 변화로 정의한다. 혈관벽의 stress와 strain의 관계가 직선이 아니기 때문에, incremental elastic modulus (slope of a tangent to the stress-strain curve) 라는 개념이 생겼다. 혈관 내의 압력과 면적 혹은 stress-strain의 관계가 비직선적 관계이므로 어떤 한 점에서의 compliance, dispensability, elastic modulus은 그 위치에서의 혈압에 대한 관계이어야 한다.

크고 작은 혈관의 위치에 따라 그 compliance가 다르다. 또한 compliance를 결정하는 중요한 요소로는 neurohumoral 인자의 기능적인 요소 (renin-angiotensin system, adrenergic nervous system, endothelium-derived factor, endothelin 등) 과 혈관의 경직도에 중요한 역할을 하는 구조적 요소가 있다. 구조적 요소에는 collagen과 elastin이 또 중요하고, elastin 은 낮은 혈압에서의 혈관의 경직도에 영향을 더 많이 미치고, collagen은 상대적으로 높은 혈압에서 경직도를 결정하는 중요한 인자이다. 정도는 약하지만 smooth muscle tone의 증가, smooth muscle cell hypertrophy 도 혈관 경직도에 관여하고, 세포와 세포의 연결, 세포와 기질 (matrix) 와의 연결에 관여하는 integrin 도 관여한다.

Pulse Wave Velocity

동맥의 압력 파형은 좌심실의 stroke volume, 동맥벽의 물리적 성질, 혈압의 성질에 의해 결정된다. 심장에서 혈액이 박출할 때 압력 파형이 시작되는데, 압력파형 (pressure) 이 혈류파형 (flow) 보다 더 빠르게 진행한다. 압력파형은 혈관이 딱딱할수록, 또한 혈관이 작을수록 더 빠르게 진행한다. 압력파형이 전달되면서 파형의 변성이 일어날 수 있는데, 이는 또한 혈관

compliance의 기능, 말초에서 반사되어는 파형과 진행하는 파형과의 충돌, 말초 저항, 동맥의 분지에서 발생하는 압력 파형의 반사, 소혈관에서의 compliance가 영향을 미칠 수 있으나, 평균 혈압 자체는 변화가 없다. 특히 혈압의 수축기 기간 중에 반사된 파형에 의해 혈압의 상승 (augmentation) 을 augmentation index라 하여 혈관의 경직도를 나타내는 인자로써 널리 알려져 있다. 맥압속도 역시 혈관의 위치에 따라 달라지므로 어느 위치에서의 맥압 속도인가에 따라 그 해석이 달라질 수 있어 조심해야 한다 (Fig. 3).

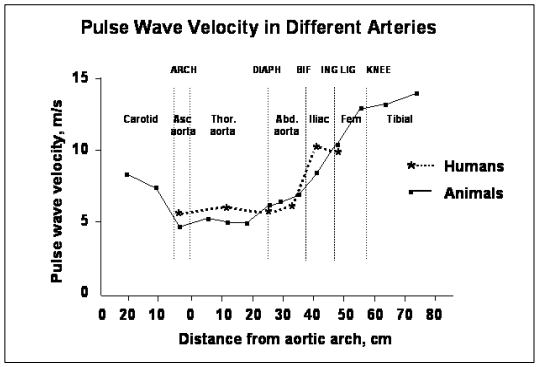


Fig. 3. 혈관의 위치에 따른 맥압속도의 차이. 대동맥에서 멀어질수록 맥압 속도는 증가한다.

Table 1. Definitions of Some Parameters Commonly Measured in the Assessment of Arterial Stiffness

Parameter	Definition	Formula
Compliance	The absolute change in vessel diameter (or area) for a given change in pressure	ΔD/ΔP, ΔA/ΔP
Compliance, capacitative (C1)*	Relationship between decline in pressure and decline in volume in the arterial tree during the exponential component of diastolic pressure decay (said to reflect large artery compliance)	ΔV/ΔP
Compliance, capacitative (C2)*	Relationship between oscillating pressure change and oscillating volume change around the exponential pressure decay during diastole (said to reflect small artery compliance)	ΔV/ΔP
Distensibility	The relative change in vessel diameter (or area) for a given change in pressure	ΔD/(ΔP×D), ΔA/(ΔP×A)
Elastic modulus	The pressure change required for (theoretical) 100% stretch from resting diameter (inverse of distensibility)	(ΔP×D)/ΔD
Pulse wave velocity	The speed with which the pulse wave travels along a length of artery	Distance/Δt
Stiffness index (ß)	The ratio of the natural logarithm of SBP/DBP to the relative change in diameter	In(Ps/Pd)/[(Ds-Dd)/Dd)]
Young's modulus (incremental elastic modulus)	Elastic modulus per unit area (accounts for wall thickness)	(ΔP×D)/(ΔD×h)
Augmentation index	Size of increase or decrease in the pulse height as a result of the reflected wave, or Size of reflected peak (P2/P1)	(P2-P1)/(Ps-Pd), (P2/P1)

D, indicates diameter; P, pressure; A, area; V, volume; t, time; s, systole; d, diastole; h, wall thickness $P_{1,2,}$ first peak or second peak of central pressure. * C_1, C_2의 개념은 미국의 Cohn JN 등에 의해 주장되나 객관적 근거가 약함.

결 론

Compliance 는 동맥 혈관의 저장능력을 나타내는 척도이다. 대동맥과 그 중요한 분지들이 compliance 가 좋지만 말초 혈관 역시 순환계를 조절하고 있다. 말초혈관은 저장능력이 작지만 대동맥에서 전달된 파형이 되돌아오는 장소이다. 혈관의 볼륨이나 압력을 정확히 측정하기가 어려우므로 compliance 역시 정확히 측정하기가 어렵고, 또한 한 위치에서 혈관 이완능력의 측정이 혈관 전체의 특성을 나타내기가 어려우므로, 두 위치에서의 (흔히 경동맥과 대퇴골동맥사이) 압력의 파형전달 속도 (pulse wave velocity) 를 측정하여 상호 보완하는 것이 필요하겠다.

참고문헌

1. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications.1999 ed. Elsevier SAS, Paris.
2. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? Am J Hypertens. 1997;10 (10 Pt 1): 1175-89.
3. Nichols WW, O'Rouke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. 1998, 4th ed. Arnold, London.
4. O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. J Hypertens 1999;17 Suppl 5: S45-7
5. O'Rourke MF. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol. 200025(5): 303-67.
6. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 200323(4):554-66.

강 의

역학적 자료에 기초한 수축기 혈압과 맥압의 중요성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
박 성 훈

1. 수축기고혈압과 맥압의 정의

a) 경계 수축기 고혈압 (borderline isolated systolic hypertension): 수축기 혈압이 140-159mmHg이고 이완기 혈압이 90mmHg 미만인 경우[1]

b) 수축기 고혈압 (isolated systolic hypernsion): 수축기 혈압이 160mmHg 이상이고 이완기 혈압이 90mmHg 미만인 경우

c) 맥압 (pulse pressure): 수축기 혈압에서 이완기 혈압을 뺀 값

2. 수축기고혈압 및 맥압의 병태생리

본태성 고혈압은 말초혈관저항이 증가되어 있으므로 이완기 혈압과 더 밀접한 관계가 있는 평균혈압이 상승되어 있는 것이 특징이나, 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차로 정의되는 맥압은 대동맥관의 유순도와 심박출량에 의해 결정된다[2]. 즉, C (compliance)=SV (stroke volume)/PP (pulse pressure) 으로 표시할 수 있다. 연령 증가에 따라 대동맥관의 동맥경화가 진행하므로 대부분의 사람에서 대동맥관 벽의 유순도가 감소하며 따라서 맥압이 증가하게 된다. 대동맥관, 특히 대동맥의 경도 (stiffness)가 증가하는 것은 elastic lamellae의 fragmentation 및 disruption, 그리고 collagen과 elastin의 비가 변화하는 것과 관련이 있다. 대동맥의 경도가 증가하면 유순도가 감소하며, 맥파의 속도 (pulse wave velocity) 가 증가한다. 대동맥의 유순도가 감소하면 동맥관 벽의 완충능력이 감소하며, 동시에 맥파 속도가 증가하여 수축기압을 상승시키므로 맥압이 증가하게 된다. 대동맥 맥파 속도가 13 m/s 이상인 경우 심혈관계 질환에 의한 사망의 강력한 예측인자라는 보고가 있다[3]. 맥압이 상승하면 acethylcholine 반응성으로 측정한 혈관내피세포의 기능 장애를 유발한다. 소혈관에서 혈관내피세포의 기능장애는 동맥경화에 선행하는 변화일 가능성이 있다. 맥압의 상승이 좌심실 비대와 관련이 있다는 증거도 있다[4]. 맥압의 상승과 심혈관계 합병증과의 관계는 양방향의 개념, 즉, 상승된 맥압이 동맥경화의 원인일 수 있는 반면에 그 결과일 수도 있다는 것으로 설명할 수 있다(Fig 1)[5].

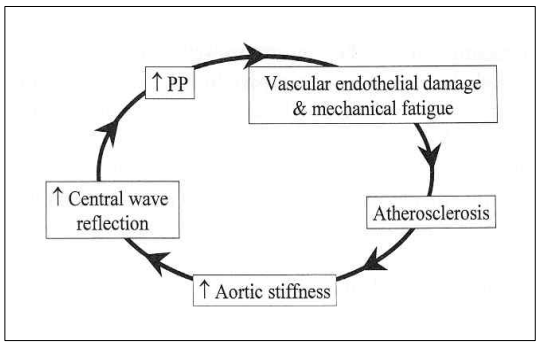


Fig. 1. 맥압과동맥경화의 관계를 양방향성의 개념으로 도식화한 그림. 상승된 맥압이 혈관손상을 유발하여 동맥경화를 진행시키고, 동맥경화에 의해 대동맥관의 경도가 증가하여 맥파의 반향이 증가하므로 더 맥파를 증폭시킨다. 이 고리에서 어느 것이 먼저 일어나는 현상인지 알 수 없으나, 일단 고리가 시작되면 질병의 진행을 증진시키는 악순환이 따르게 된다.

수축기고혈압 환자에서는 대동맥 (aorta)과 대동맥관 (large artery)의 유순도는 감소되어 있으나, 소동맥의 유순도는 증가되어 있다는 보고가 있다[6]. 또한 수축기 고혈압 환자는 소정맥의 유순도가 증가되어 있어 정상 고령화에서 보이는 소견과는 구별된다고 하였다.

3. 수축기고혈압의 역학

Framingham Heart Study에 의하면 수축기고혈압을 수축기 혈압이 140mmHg 이상이고 이완기 혈압이 90 mmHg 미만인 경우로 정의하였을 때, 수축기고혈압의 유병율이 치료 받지 않은 50대에서 35-40%, 60세 이상에서는 65-70%라고 보고하였다[7]. 수축기고혈압은 심혈관계 합병증의 발생과 직접적인 관련이 있었으며, 심혈관계 원인에 의한 사망의 증가와 관련이 있었다[8]. 수축기 혈압이 140-159 mmHg 이고 이완기 혈압이 90 mmHg 미만인 경계 수축기 고혈압 환자들을 34년간 추적 관찰하여 확정적 고혈압(수축기 혈압이 160 mm Hg 이상, 이완기 혈압 90 mmHg 이상)으로 진행하는 것과 주요 심혈관계 사고의 발생을 관찰한 결과, 60세 이상의 환자에서 경계 수축기 고혈압이 가장 흔한 형태이었으며 이들의 80%가 20년 후에 확정적 고혈압으로 진행하였다. 반면에 정상혈압을 가졌던 사람들은 45%만이 확정적 고혈압으로 진행하였다. 또한 경계 수축기 고혈압 군은 정상 혈압 군에 비해 심혈관계 질환의 위험 (hazard ratio, 1.47), 심혈관계 질환으로 인한 사망의 위험 (hazard ratio, 1.57)이 현저히 높았다. 단기 합병증을 관찰한 결과에서도 경계 수축기 고혈압 군이 확정적 고혈압으로 진행할 위험 (odd ratio, 3.84) 이나 심혈관계 질환이 발생한 위험 (odd ratio, 1.39) 이 정상 혈압 군에 비해 현저히 높았다[9]. 또한 50-79세 사이의 관상동맥 질환의 증거가 없으며, 고혈압 치료를 받은 적이 없는 성인을 대상으로 한 연구에서 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 맥압과 관상 동맥 질환의 위험과의 관련성을 평가한 결과, 세 가지 혈압의 요소들이 모두 관상동맥질환의 위험과 관련이 있었으나, 그 중에서 맥압이 가장 강력한 통계적 관련성 (가장 큰 χ^2 치)을 보였다. 또한 수축기 혈압이 120 mmHg 이상인 경우 이완기 혈압이 낮을수록 관상동맥질환의 위험이 높은 것으로 나타나 맥압의 상승이 가장 중요한 관상동맥질환의 위험 인자인 것을 시사하였다[10].

NHANES III에 의하면 조절되지 않고 있는 고혈압의 대부분 (65%) 이 수축기 고혈압이며, 대부분 (74%)의 고혈압 환자들이 50세 이상의 고령이었다고 하였다. 50대 이후의 고혈압 환자들은 수축기 혈압에 의해 계층화가 되는 반면, 50대 미만의 환자들은 이완기 혈압에 의해 더 잘 계층화 되었다. 특히 50대의 조절되지 않고 있는 고혈압 환자의 87%가 수축기 고혈압을 가지고 있었다. 수축기 혈압은 연령에 따라 변동한다. 즉 치료하지 않은 성인의 수축기 혈압은 연령이 증가함에 따라 지속적으로 상승하는 반면 이완기 혈압은 50대 까지는 상승하다가 50대 이후에는 감소하는 것으로 나타났다[11].

맥압을 46 미만, 47-62, 및 63 mmHg 이상인 군으로 분류하여 연구한 결과 높은 맥압 (>63 mmHg)이 심근경색증 발생의 예측 인자인 것으로 보고 되었다 (상대위험도=2.2). 또한 높은 맥압 (>63 mmHg) 이 심혈관계 합병증의 발생과 관련이 있었다[12].

나이 50-80 세의 대상환자 6,545명을 대상으로 12년 간 추적 관찰한 Coppenhagen City Heart Study에서도 수축기 고혈압만이 향후 뇌졸중이 발생할 위험과 관련이 있었으며, 각 혈압군에 따른 뇌졸중의 위험도도 맥압의 상승에 따라 위험도가 증가하는 것으로 보고되었다[13].

자가혈압을 측정한 연구에서도 수축기고혈압 및 수축기-이완기 고혈압 환자군은 정상군에 비해 심혈관계 위험이 증가되었으나, 이완기 고혈압 환자군은 위험이 증가되지 않았다. 또한 자가혈압으로 측정한 맥압이 심혈관계 위험과 독립적인 관계가 있었다[14]. 이외에도 경계 수축기 고혈압이 심혈관계 질환의 위험, 뇌졸중 또는 사망과 관련이 있다는 보고와[15] 남성에서 맥압의 증가가 심혈관계 사망과 관련이 있다는 보고가 있으며[16], 이완기 혈압은 뇌졸중의 위험과 독립적인 관계가 없다는 보고가 있다[17]. 심근경색증의 병력

이 있는 35-57세 사이의 중년 남성을 대상으로 한 연구에서는 첫 2년 사이에는 수축기 혈압 및 이완기 혈압 공히 심혈관계 질환 및 모든 원인의 사망에 대해 J-모양의 관계를 보였으나, 첫 2년이 경과한 후에는 수축기 혈압과 심혈관계 사망 또는 모든 원인에 의한 사망 사이에 양의 상관관계를 보였다[18].

4. 수축기고혈압의 치료효과 – 역학자료

60세 이상 환자로서 수축기 혈압 160 mmHg 이상이고 이완기 혈압 95 mmHg 미만인 수축기 고혈압 환자 15,693명을 대상으로 평균 3.8년간 추적관찰한 8개 대규모 연구결과 (SHEP[19], Syst-Eur[20], Syst-China[21], EWPHE[22], HEP[23], STOP[24], MRC1[25], MRC2[26])에 대한 메타 분석에 의하면 (Table 1, 2), 초기 수축기 혈압 10 mm Hg 상승에 따른 상대위험도가 전체 사망에 대하여 1.26 (p=0.0001), 뇌졸중에

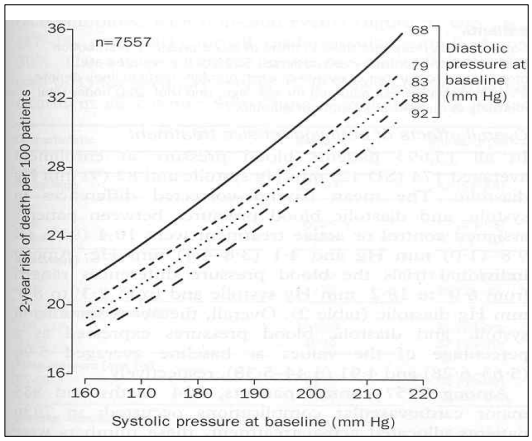


Fig. 2. 전체 사망률은 초기 수축기 혈압과 양의 상관관계를 보였으나(p=0.0001), 이완기 혈압과의 관계는 음성이었다(p=0.05). 이러한 소견은 위험인자로서 맥압의 중요성을 강조하는 것이다. 실제 모든 수축기 혈압 수준에서 이완기 혈압이 낮을수록 사망률이 증가하였다.

Table 1. 연구들의 특징

특 징	수축기 고혈압 환자만 대상			수축기 고혈압의 하위군을 포함				
	SHEP	Syst-Eur	Syst-China	EWPHE	HEP	STOP	MRC1	MRC2
Blinding	Double	Double	Single	Double	None	Double	Single	Single
Total No. of pts.	4736	4695	2394	840	884	1627	17354	4396
Age	≥60	≥60	≥60	≥60	60-79	70-84	35-64	65-74
SBP (mmHg)	160-219	160-219	160-219	160-239	≥170	≥180	>200	160-209
DBP (mmHg)	<90	<95	<95	90-119	≥105	≥90	90-109	<115
First-line drug	TZ	DHP	DHP	TZ TAMT	BB	TZ and AMR or BB	TZ or BB	TZ and AMR or BB
Add-on drug	BB or RSP	ACEI, TZ	ACEI, TZ	AMD	TZ, AMD DHP	BB or TZ and AMR	AMD, GTN	BB or TZ and AMR, DHP

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; ACEI=angiotensin converting enzyme inhibitor; AMD=α- methyl dopa; AMR=amiloride; BB=Beta-blocker; DHP=dihydropyridine calcium channel blocker; GTN=guanethidine; RSP=reserpine; TAMT=triamterene; TZ=thiazide.

대하여 1.22 (p=0.02) 이었으나, 관상동맥 사고에 대하여는 1.07 (p=0.37) 이었다. 수축기 혈압과 독립적으로 이완기 혈압은 전체 사망과 역상관 관계를 보임으로써 위험인자로서 맥압의 역할이 강조되었다 (Fig. 2). 적극적인 치료에 의하여 전체 사망 13% (p=0.02), 심혈관계 사망 18%, 전체 심혈관계 합병증 26%, 뇌졸중 30%, 그리고 관상동맥 사고가 23% 감소하였다. 중요 심혈관계 사고 하나를 예방하기 위해 5년간 치료해야 하는 환자 수는 남자 (18 대 38), 70세 이상 (19 대 39), 그리고 이전에 심혈관계 합병증이 있는 경우 (16 대 37) 에 적었다. 따라서 수축기 혈압이 160 mmHg 이상인 수축기 고혈압을 가진 노인에서 약물 치료를 시행하는 것이 정당하며, 남자로서 70세 이상이며 심혈관계 합병증이 있거나, 맥압이 큰 경우에 치료에 따

Table 2. 수축기 고혈압 환자들의 특징들

특 징	연 구 들							
	SHEP	Syst-Eur	Syst-China	EWPHE	HEP	STOP	MRC1	MRC2
환자수								
전체	4736	4695	2394	172	349	268	428	2651
대조군	2371	2297	1141	82	199	131	199	1337
치료군	2365	2398	1253	90	150	137	229	1314
평균연령	72 (7)	70 (7)	67 (6)	73 (8)	70 (5)	76 (4)	62 (1)	70(3)
평균혈압 (mmHg)								
수축기	170 (9)	174 (10)	170 (11)	178 (15)	191 (17)	194 (12)	174 (11)	182 (13)
이완기	77 (9)	85 (5)	86 (7)	92 (2)	85 (8)	91 (3)	92 (2)	83 (9)
맥압	94 (13)	88 (11)	84 (12)	86 (15)	105 (19)	103 (12)	82 (11)	99 (13)
환자들의 초기 특징								
여성 (%)	56.8	66.8	35.6	76.7	64.8	74.3	58.6	58.5
심혈관 합병증	42.7	29.9	11.2	30.8	39.5	9.0	28.3	30.9
치료경력	33.3	46.6	69.6	52.9	0	..	0	0
흡연	12.7	7.3	30.8	13.4	18.9	7.8	25.5	21.6
관찰기간(년)	4.4	2.0	3.0	4.3	3.6	1.9	5.2	6.1
평균 혈압 치료 효과 (mmHg)								
수축기	11.5 (0.6)	10.2 (0.5)	6.9 (0.7)	12.7 (3.2)	13.2 (2.6)	18.2 (2.5)	13.8 (1.8)	10.6 (0.9
이완기	4.1 (0.3)	3.5 (0.2)	2.3 (0.4)	6.0 (1.3)	8.3 (1.4)	6.4 (1.1)	5.9 (0.9)	5.6 (0.5
중요사고의 수								
사망	455	260	143	61	55	11	28	337
심혈관 사고	521	323	168	50	56	12	30	322
상대 위험율 (치료/대조)								
뇌졸증	0.64	0.58	0.62	NA	NA	NA	NA	NA
심혈관 사고	0.73	0.69	0.63	NA	NA	NA	NA	NA

NA=not available

르는 절대 이익은 더 크다고 하였다. 관상동맥 사고와 수축기 고혈압 사이의 관계가 의미 없는 것으로 나타난 것은 관상동맥질환에 대한 보호 효과가 과소평가 되었을 가능성이 있다고 하였다[27].

참고문헌

1. Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the United states: final report of the Subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee. Hypertension 1985;7:457-68.
2. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of the arteries. Lance 1922;1:891-892.
3. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999;33:1111-1117.
4. Pannier B, Brunel P, el Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. J Hypertens 1989;7:127-32.
5. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressureA review of mechnisms and clinical relevance. J Am Coll Cardiol 2001;37:975-84.
6. Muntinga JHJ, Hessen WF, Smit AJ, Visser KR, May JF. Isolated systolic hypertension from a vascular point of view. J Vasc Res 2000;37:485-493.
7. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. JAMA 1996;275:1571-1576.
8. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham Study. Circulation 1980;61:1179-1182.
9. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. N Engl J Med 1993;329:1912-7.
10. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999;100:354-360.
11. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominence of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001;37:869-874.
12. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. Hypertension 1994;23:395-401.
13. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J, Jensen GB. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the presence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? Am J Hypertens 1997;10:634-639.
14. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, Ttsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. Arch Intern Med 2000;160: 3301-6.
15. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation 1997;95:1132-1137.
16. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: A study in middle-aged men and women. J Am Coll Cardiol 2001;37:163-8.
17. Menotti A, Jacobs DR, Blackeburn H, et al.

Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven country study. The role of blood pressure and its changes. Stroke 1996;27: 381-387.
18. Flack JM, Neaton J, Grimm R, Jr, Shih J, Cutler J, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995;92:2437-2445.
19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
20. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-64.
21. Lie L, Wang JG, Gong L, Lie G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16:1823-29.
22. Amery A, Birkenhger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985;1:1349-54.
23. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986;293:1145-51.
24. Dahlf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstn B, Ekbom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension). Lancet 1991; 338:1281-85.
25. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. BMJ 1985;291:97-104.
26. MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992;304:405-12.
27. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000;355:865-872.

강 의

수축기 고혈압의 관리를 위한 약제의 선택

한양대학교 의과대학 내과학교실
김 순 길

머리말

노인에서의 수축기 고혈압의 발생은 혈관벽의 형태적 퇴행과 자율신경계와 레닌-안지오텐신계를 포함한 신경-내분비계의 변화에 기인한다. 나이가 많아짐에 따라 혈관벽에 collagen, elastin, 세포외 기질(extracellular matrix)이 증가하여 혈관벽은 순응도(compliance)가 감소하게 된다. 혈관 중막의 평활근세포는 증식하고 혈관내막으로 이동하여 동맥벽의 두께는 더욱 증가한다. 더 진행되면 동맥벽의 결합조직의 증식에 의한 섬유화와 칼슘 침착에 의한 석회화의 진행으로 혈관벽의 순응도는 더욱 감소하여 수축기 혈압이 증가한다. 그리고 혈관벽의 탄력성 (elasticity)은 감소하여 확장기 혈압은 변화가 없거나 오히려 감소하게 되어 결과적으로 맥압은 증가하게 된다. 따라서 심구출량, 순환혈류량, 신혈류량 및 레닌 활성도는 감소하고, 좌심실질량, 혈중 catecholamine 농도, 말초혈관저항은 증가한다. 혈압변동에 대한 baroreceptor 예민도는 감소한다.

노인 인구에서의 수축기 고혈압의 빈도는 Framingham Study 결과에서 보면, 65세 이상의 인구 중 수축기 혈압 160 mmHg 이상인 중등도 이상의 환자가 남자는 약 42%, 여자는 약 53%에 달한다[1]. 수축기 고혈압은 노인 인구에서 중요한 심혈관계질환의 위험인자이다. 그리고 그 위험도는 수축기 고혈압을 적극적으로 치료함으로서 현저히 감소시킬 수 있다.

경제성장에 따른 사회환경적인 개선에 의하여 노인 인구는 급속히 증가하고 있다. 따라서 노인 인구에서 호발하는 수축기 고혈압 관리의 보건학적 중요성은 점점 커지고 있다. 수축기 고혈압의 약물 치료에 어떤 약제가 유리한 가에 대해서는 전통적으로 이뇨제와 지속형 DHP계 칼슘길항제가 추천되고 있으나 논란이 많다. 따라서 여기에서는 수축기 고혈압의 관리에 있어서 어떤 약제가 더 유리한가에 대하여 알아보기로 한다.

1. 이뇨제

수축기 고혈압의 치료에 있어서 이뇨제의 유용성은 1980년대부터 잘 알려져 왔다. 840명의 노인성 고혈압 환자를 대상으로 진행된 이중맹검 무작위 표본 조사인 European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE) Trial[2] 에서는 약 7년간 추적한 결과 hydrochlorothizide와 triamterene을 사용한 치료군에서는 위약군에 비하여 전체 사망률과 뇌혈관 사망률의 감소는 증명하지 못했지만, 심혈관계 사망률을 38% 감소시킬 수 있다고 하였다. 특히 급성심근경색증에 의한 사망률은 60% 감소하였다고 하였다 (Table 1).

4,716명을 대상으로 진행된 대규모 다기관 이중맹검 조사인 Systolic Hypertension in the Elderly Program(SHEP)[3]은 치료군에서는 일차약으로 이뇨제인 chlorthalidone, 이차약으로는 atenolol을 사용하여

Table 1. Randomized trials of antihypertensive drug treatment in elderly patients with isolated systolic hypertension

Trials	No of patients	Duration (yr)	Primary drugs	Reference
EWPHE	840	4.6	Diuretic	Lancet 1:1349,1985
MRC-I	428	5.2	BB/Diuretic	BMJ 291:97,1985
SHEP	4.736	4.4	Diuretic	JAMA 265:3255,1991
STOP-H	268	1.9	BB/Diuretic	Lancet 338:1281,1991
MRC-II	2,651	6.1	BB/Diuretic	BMJ 304:405,1992
Syst-Eur	4,695	2.0	CCB	Lancet 350:757,1997
Syst-China	2,394	3.0	CCB	JH 16:1823,1998
LIFE	1,326	4.7	ARB/BB	JAMA 288:1491,2002
ANBP-II	6.083	4.1	ACEI/Diuretc	NEJM 348:583,2003

BB: Beta blockers, CCB: Calcium channel blockers, ARB: Angiotensin receptor blockers, ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitors, BMJ: British Medical Journal, JH: Journal of Hypertension, JAMA: Journal of the American Medical Association, NEJM: New England Journal of Medicine.

평균 4.5년간 추적하여 위약군과 비교하였다. 이뇨제 치료군에서 위약군에 비해서 뇌졸중은 37%, 심근경색증은 33%, 그리고 심부전증의 발생은 54% 감소하였다고 하였다. 또 전체 심혈관계 사망률을 20% 감소시켜 이뇨제의 유용성을 증명하였다.

다른 감압제와 이뇨제의 치료효과의 우월성을 비교해 볼 때, 이뇨제는 베타 차단제에 대해서도 더 유효한 치료효과와 심혈관질환의 예방효과가 있는 것으로 보인다. Messerli 등[4]은 노인성 고혈압 환자에서 베타차단제와 이뇨제를 이용한 치료효과에 대해서 무작위 표본 조사한 10개의 연구 결과에 대한 meta-analysis에서 이뇨제는 베타차단제에 비하여, 관동맥 질환, 뇌졸중, 및 사망률의 감소에 더 유리하다고 하였다. 그러나 기왕에 발생한 관동맥 질환에 있어서 베타 차단제의 탁월한 치료 효과 및 이차 예방효과를 생각할 때, 관동맥 질환과 동반된 고혈압의 치료제로써의 베타 차단제의 역할은 저평가해서는 안 될 것이다.

최근에 Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)[5]의 최종 결과가 보고되었다. ALLHAT는 55세 이상이고, 1개 이상의 관동맥 질환의 위험 인자를 가진 약 33,000명의 수축기 및 확장기 고혈압 환자를 대상으로 한 대규모 다기관 이중 맹검 조사이다. 4-8년간 추적 조사하여 chlorothalidone, amlodipine, 및 lisinopril의 치료 효과를 비교했는데, 그 결과는 이뇨제를 가장 우수한 치료제로 결론짓고 있다. 확장기 혈압의 강하 효과는 amlodipine이 가장 우수한 반면, 수축기 혈압에서는chlorothalidone이 가장 우수하였다. 사망률의 감소 효과에 대해서는 세 가지 약제가 차이가 없었으나, 뇌졸중의 예방에 있어서는 chlorothalidone이 lisinopril에 비하여 우수하였고, 심부전증의 예방효과에 있어서는chlorothalidone이 amlodipine에 비해 더 유리하였다.

2. 칼슘 길항제

칼슘길항제는 안전하고 효과적인 강압제로써, 저레닌 고혈압에 유리하며, 혈관 보호작용과 죽상동맥경화에 대한 치료 효과 등으로 노인성 수축기 고혈압의 치료제로 많이 추천되고 있다.

Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial[6]은 약 4,700명을 대상으로 nitrendipine의 치료 효과를 조사하였다. 약 2년 동안 추적한 결과 뇌졸중은 42%, 심장 질환은 26% 감소시키는 효과가 있었다. 특히 노인성 치매의 발생을 약 50% 감소시킨다고 하여, 칼슘

길항제의 우수한 신경보호 작용을 시사하였다.

중국에서 시행한 Systolic Hypertension in China (Syst-China) Study[7]에서는 2년간 추적조사한 결과 nitrendipine 치료군에서 위약군에 비하여 뇌졸중이 38%, 뇌졸중에 의한 사망률이 58%, 심혈관 질환에 의한 사망률이 39% 감소하였다고 하였다.

칼슘 길항제와 이뇨제의 치료 효과를 비교 조사한 International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) Study[8]에서는 Nifedipine 서방정과 이뇨제 (amiloride와 hydrochlorothiazide의 복합제제)를 사용하여 약 3년간 추적 조사하였다. 두 치료군 사이에서 전체 사망률은 차이가 없었다 (4.8%). 심근 경색증, 심부전증, 및 심혈관계 질환에 의한 사망률을 같이 조사하였을때 nifedipine 치료군에서 5.8%, 이뇨제 치료군에서 6.3%로써 두 치료군 간에 차이가 없어서 칼슘 길항제가 이뇨제와 거의 동등한 치료 효과가 있음을 보였다.

3. 안지오텐신 전환효소 차단제 및 안지오텐신 수용체 차단제

안지오텐신 전환효소 차단제 (ACEI)는 효과적인 강압효과를 가진 약제이며, 레닌-안지오텐신계와 교감신경계를 억제하고, 심장 및 혈관보호 작용이 탁월하여 최근 노인성 수축기 고혈압의 치료제로써 주목받고 있다.

최근 Second Australian National Blood Pressure (ANBP2) Study[9]에서는 노인성 고혈압에서의 ACEI와 이뇨제의 치료 효과를 비교하였다. 6,083 명을 대상으로 평균 4.1년간 추적 조사하였으며, ACEI로는 주로 enalapril을 사용하였고, 이뇨제로는 주로 hydrochlorothiazide를 사용하였다. 두 군 간에 감압 효과의 차이는 없었으나, 심혈관계 위험도와 사망률의 감소 효과는 ACEI 치료군이 더 좋았으며, 특히 남자에서ACEI의 치료 효과가 더욱 뚜렷하였다.

일반적인 고혈압 환자의 치료에 있어서 안지오텐신 소용체 차단제 (ARB)인 losartan이 베타 차단제와 비등한 심혈관계 질환 예방 효과가 있다고 발표한 Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) study의 subgroup 조사[10]로써 노인성 수축기 고혈압에서의 치료 효과가 발표되었다. 55세 이상 수축기 고혈압 환자 약 1,300명을 대상으로 losartan 및 atenolol 치료군으로 나누어 평균 4.7년 동안 추적 조사하였다. losartan 치료군에서 심혈관계 질환 사망률 및 뇌졸중의 발생이 적었으나, 심근경색증의 위험도는 두 치료군간의 차이가 없었다. 결과적으로 수축기 고혈압 환자에서 losartan의 치료 효과는 베타 차단제에 비해서 우월하거나 적어도 비등함을 보였다.

일반적으로 노인성 수축기 고혈압의 치료제로는 이뇨제와 칼슘 길항제가 추천이 된다. 여러 연구 결과를 보면 두 약제 간의 우월성은 확언할 수 없으나, 심부전증의 예방에는 이뇨제가 약간 더 유리하다는 주장이 있으며, 뇌혈관 질환이 동반된 경우에 칼슘 길항제가 약간 더 우수하다는 주장도 있다. 그리고 허혈성 심질환에 대한 베타 차단제의 확고한 치료 효과를 생각할 때, 허혈성 심질환이 동반된 환자에서 이 약제의 유용성도 저평가해서는 안된다고 생각된다.

최근 수축기 고혈압에 있어서 ACEI와 ARB의 치료 효과에 대한 연구 결과 보고가 있으나, 이 약제들의 유용성에 대해서는 앞으로 더 많은 임상 경험이 요한다고 하겠다.

또 약물 치료에 앞서서, 합병증이 없는 경도 및 중등도 고혈압의 치료에는 적절한 운동, 체중 감량, 및 저염식을 포함하는 생활 습관 개선 요법이 중요하다. 약물 치료에 있어서도 이러한 생활 습관 개선 요법을 병용할 때, 더 효과적인 치료를 기대할 수 있다.

참고문헌

1. Wilking SVB, Belanger A, Kannel WB, et al. Determinants of isolated systolic hypertension. JAMA 1998;260:3451-5.
2. Amery A, Birkenhanger W, Brixko P, et al.

Mortality and morbidity from the European Working Party on High blood blood pressure in the Elderly Trial. Lancet 2985;1:1350-4.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991;265:3255-64.
4. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly. JAMA 1998;279: 1903-7.
5. ALLHAT Cooperative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretics. JAMA 2002;288:2981-97.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-64.
7. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998;16:1823-9.
8. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blockers or diuretics in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. Lancet 2000;356:366-72.
9. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin- converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Eng J Med 2003; 348:583-92.
10. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. JAMA 2002;288:1491-8.

본태성 고혈압에서 경도의 신장애와 잠재적 심혈관 손상

Mild Renal Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Damage in Primary Hypertension (Hypertension. 2003;42:14-18)

본태성 고혈압 환자에서 경도의 신기능 장애는 높은 심혈관계 유병률, 사망률과 관계가 있다. 이러한 관계를 설명하는 병태생리학적인 기전은 현재 알려져 있지 않다. 본 저자들은 이전에 치료 받은 적이 없는 본태성 고혈압 환자 358명에서 경도의 신장애와 잠재적 심혈관계 손상과의 관련성을 알아보고자 하였다. 경도의 신장애는 크레아티닌 청소율이 60mL/min 미만이거나 혹은 미세알부민뇨가 있는 경우로 정의하였다. 초음파를 이용하여 좌심실 질량 지수와 경동맥 내막-중막 두께를 측정하였다. 경도의 신장애, 좌심실비대, 경동맥반 (plaque)의 유병률은 각각 18%, 48%, 28%이었다. 경도의 신장애는 고령, 높은 혈압과 지질, 그리고 흡연 상태와 같은 여러 가지 위험인자의 여부와 관련이 있었다. 가장 높은 좌심실질량과 경동맥 내막-중막 두께 (상위 사분의 일)를 보인 환자들에서 경도의 신장애가 더 높은 빈도를 보였다 ($P<0.0001$). 고혈압의 유병기간, 평균 혈압, 흡연 상태와 연령을 보정하였을 때, 좌심실비대 혹은 경동맥 죽상경화증의 위험은 크레아티닌 청소율이 각 표준편차 만큼 감소할 때마다 43%가 증가하고 알부민뇨가 각 표준편차 만큼 증가할 때마다 89%가 증가하는 것으로 관찰되었다. 경도의 신장애는 본태성 고혈압환자에서 잠재적인 표적장기손상과 관련성이 있다. 이러한 결과가 신사구체 여과율이 낮거나 알부민뇨가 증가된 환자에서 심혈관 사망률이 높은 것을 설명하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 크레아티닌 청소율과 소 변내 알부민 배설량을 평가하는 것이 심혈관 위험이 높은 환자를 알아보는데 유용할 것이다.

고혈압 환자에서 혈청 열충격단백 (heat shock protein) 70 측정이 죽상경화증의 발생을 예견한다

Serum Heat Shock Protein 70 Levels Predict the Development of Atherosclerosis in Subjects With Established Hypertension (Hypertension. 2003;42:235-238)

열충격단백 (heat shock protein, Hsp)은 건강한 사람의 혈청에 존재하면서 초기 심혈관질환을 가진 환자에서 증가하지만, 죽상경화증의 발생이나 진행에서 어떠한 생리적인 역할을 하는지, 또 그것을 예견하는데 어떠한 가치가 있는지 평가된 적이 없다. European Lacidipine Study on Atherosclerosis 연구에 등록되기 전에 고혈압 환자 (이완기 혈압 >95mmHg) 218명에서 혈청을 얻었다. Hsp60, Hsp70, anti-human Hsp60, anti-human Hsp70, anti-mycobacterial Hsp65 antibody를 효소면역법으로 측정하였다. 연구 등록 당시와 4년 후에 초음파를 이용하여

총 내경동맥의 원위부 벽과 분지부에서 측정한 가장 큰 내막-중막 두께의 평균 (CBMmax)을 죽상경화증의 여부/진행의 지표로 사용하였다. 등록 당시 혈청내 Hsp70이 높았던 (75th percentile) 환자들에서 추적 관찰시 내막-중막 두께의 증가가 더 적었다 (odds ratio, 0.42; 95% confidence interval [CI], 0.22-0.8, P=0.008). 혈청 Hsp60 수치에서도 비슷한 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (odds ratio, 0.6; 95% CI, 0.32 to 1.11, P=0.10). Anti-Hsp antibody와 내막-중막 두께의 변화는 관련이 없었다. Hsp70과 내막-중막 두께의 변화와의 관련성은 나이, atenolol 혹은 lacidipine 치료, 흡연, 혈중 지질수치와는 독립적이었다. 이러한 결과는 혈청 Hsp70 수치가 고혈압 환자에서 죽상경화증의 발생을 예견하는 것을 시사하고, 이러한 환자군에서 Hsp70이 죽상경화증의 진행을 막거나 바꿀 수 있다는 흥미로운 가능성을 나타낸다.

일중 혈압 변동이 정상 혈압군 보다 고혈압 환자에서 더 가파르다

Daily Life Blood Pressure Changes Are Steeper in Hypertensive Than in Normotensive Subjects (Hypertension. 2003;42:277-282)

고혈압 환자에서 표적장기 손상은 평균 혈압이 증가되어있고 24시간 혈압 변동이 더 큰 것과 관련이 있다. 그러나 고혈압 환자에서 혈압 변동률 또한 더 커서 동맥벽에 더 큰 부하를 주는지는 알려져 있지 않다. 본 연구는 이러한 점을 알아보고자 13명의 정상 혈압군과 21명의 합병증을 동반하지 않은 고혈압 환자 (평균 연령, 40.4±11.8세), 총 34명 (남자 29명)에서 24시간 활동 동맥내 혈압 측정을 컴퓨터로 분석하였다. 수축기 혈압이 맥박당 1 mmHg 이상 점차 증가 (+)하거나 감소 (-)하는 3개 이상의 연속된 맥박의 수축기혈압 ramp를 관찰하여 그 수와 기울기 (mmHg/s), 길이 (맥박수)를 매 시간과 전체 24시간 동안 컴퓨터 분석하였다. 24시간 평균 수축기 혈압은 정상 혈압군과 고혈압 환자에서 각각 112.9±2.1, 159.4±5.7 mmHg이었다. 24시간 동안 수축기 혈압 ramp의 수와 길이는 양 군에서 비슷하였으나 기울기는 확연히 달랐다(24시간 평균 기울기, 정상혈압군에서 4.80±0.30, 고혈압 군에서 6.50±0.40mmHg/s, P<0.05). ramp 기울기는 나이나 반사적인 맥박 간격의 변화에는 영향을 받지 않았으나 처음에 수축기 혈압 ramp 값이 큰 환자들에서 더 크게 나타났다. 따라서 일상생활에서 고혈압 환자들이 정상 혈압인 사람에 비해 더 가파른 혈압 변화를 보이며, 이것은 고혈압 환자의 혈관벽의 더 큰 손상 효과와 관련될 수도 있기 때문에 그 기전에 상관없이 임상적 의미를 가진다고 보인다.

고혈압에서 Angiotensin II 수용체의 유전자 변이와 심혈관 위험성

Genetic Variants of Angiotensin II Receptors and Cardiovascular Risk in Hypertension
(Hypertension. 2003;42:500-506)

Renin-angiotensin 계는 (아마도 죽상경화증을 초래하는) constitutive type 1 수용체(AT1R)와 (아마도 죽상경화증을 막는) inducible type 2 수용체(AT2R)에 대한 angiotensin II 의 균형을 통하여 심혈관 질환의 병인을 매개한다. 본 저자들은 전향적인 candidate gene association study를 통하여 그러한 역할을 규명하고자 하였다. 2579명의 건강한 영국 남성 (평균 연령 56.1±3.5세, 평균 추적기간 10.1년)에서 AT1R1166A>C와 X 염색체에 위치한 AT2R1675A>G 와 3123C>A 유전자 다형성을 분석하고 심혈관계 종말점 (치명적, 비치명적, 그리고 무증상의 심근경색증과 관동맥 우회술/확장성형술)을 기술하였다. 혈압을 포함한 기초 특성은 유전자형과는 독립적이었다. AT1R1166CC 유전자형은 혈압과는 상관없이 상대적인 심혈관 위험과 관련이 있었다 (위험도 1.65 [1.05 to 2.59]; P=0.03). 수축기 혈압은 위험성과 관련이 있었으나 (P=0.0005) 이는 AT2R1675A allele carrier에만 해당되었고 (P<0.00001), G allele carrier는 혈압과 관련된 위험에서 보호되었다(P=0.18). AT2R1675A/3123A haplotype 의 고혈압 환자에서 37.5%가 event를 가져 가장 위험도가 높았다. 본 연구는 고혈압 환자에 국한된 효과인 AT2R 유전자형과 관상동맥질환 위험성의 관련을 증명하는 첫 연구이며 inducible AT2R 이 보호 효과가 있다는 개념을 지지한다. 반대로 AT1R1166CC 유전자형은 혈압과는 상관없이 심혈관 위험성과 관련이 있었다. Angiotensin II 의 수용체 아형에 대한 작용과 관상동맥질환 병인에 미치는 다양한 역할과 더불어 미래의 심혈관계 치료의 발전을 이해하는데 이 연구결과가 중요하다.

Angiotensin-(1-7)에 의한 혈관 성장의 분자적 억제 기전

Molecular Mechanisms of Inhibition of Vascular Growth by Angiotensin-(1-7)
(Hypertension. 2003;42:574-579)

Angiotensin (Ang) 펩타이드는 혈관의 반응성과 구조를 조절하는데 결정적인 역할을 한다. 본 저자들은 Ang-(1-7)이 혈관 손상 후 평활근 성장을 줄여주고 혈관 평활근 세포 (vascular smooth muscle cells, VSMCs)의 증식을 감쇄시킨다고 보고하였다. 본 연구는 쥐의 배양된 대동맥 VSMCs에서 Ang-(1-7)의 증식억제효과의 분자적 기전을 알아보고자 하였다. Ang-(1-7)은 농도에 비례하여 VSMCs에서 prostacyclin 분비를 유발하였고 100 nmol/L에서 기저치의 277.9±25.2% (P<0.05)의 최대 분비를 보였다. Cyclooxygenase 억제제인 indomethacin은

Ang- (1-7)에 의한 성장 억제를 유의하게 감쇄시켰다. 이와는 대조적으로 lipoxygenase 억제제나 cytochrome p450 epoxygenase 억제제는 어느 것도 Ang-(1-7)의 증식억제 효과를 막지 못했다. 이러한 결과는 Ang-(1-7)이 prostacyclin을 분비하게하여 혈관 성장을 억제한다는 것을 시사한다. Ang-(1-7)은 용량에 비례하여 cAMP의 배출을 유발하였는데 이는 아마도 prostacyclin이 매개한 adenylate cyclase의 활성의 결과일 수 있다. cAMP 의존성 protein kinase 억제제인 Rp-adenosine-3′, 5′-cyclic monophosphorothioate는 Ang-(1-7) 매개성 serum-stimulated thymidine incorporation의 억제를 감쇄시켰다. 끝으로 Ang-(1-7)은 Ang II 자극에 의한 mitogen-activated protein kinase 활성(ERK1/2)을 억제하였다. Ang-(1-7)을 농도 1 μmol/L까지 VSMCs와 배양하였으나 ERK1/2 활성에는 영향이 없었다. 그러나 Ang-(1-7)의 농도를 증가시키면서 미리 배양했을때는 용량에 비례하여 Ang II-stimulated ERK1/2 활성을 감소시켰다. Ang-(1-7) (1 μmol/L)은 100 nmol/L Ang II-stimulated ERK1와 ERK2 활성을 각각 42.3±6.2%와 41.2±4.2% 씩 감소시켰다 ($P<0.01$). 이러한 결과는 Ang-(1-7)이 prostacyclin의 분비와 prostacyclin이 매개하는 cAMP 생성, cAMP 의존성 protein kinase의 활성화, mitogen- activated protein kinase 활성의 감쇄를 통하여 혈관 성장을 억제한다는 것을 시사한다.

1. 제 8 회 추계학술대회 및 연수강좌 일정

-일시 : 2003년 11월 1일(금)

-장소 : 광주 프라도 호텔

-평점 : 대한의사협회 6점/순환기내과분과전문의 5점

08:00 - **등록**

09:40 - 12:20 **심포지움 I : 미국/유럽/세계보건기구의 고혈압 지침에 관한 논란**

좌장 : 이방헌(한양의대)/강정채(전남의대)

1. 미국/유럽/세계보건기구의 고혈압지침의 변화와 차이점 ——— 김철호(서울의대)
2. ALLHAT 연구는 어떤 의미를 가지고 있는가? ——————— 박종훈(울산의대)

Discussion

좌장 : 유원상(인제의대)/김재형(가톨릭의대)

3. Prehypertension의 정의는 적절한가? ——————— 김 완(광주보훈병원)
4.. 지침서에 제시된 강압목표는 적절한가? ——————— 최기철(전남의대)

Discussion

10:40 - 11:10 **Coffee Break**

좌장 : 박의현(경북의대)/고재기(전북의대)

5. 고혈압환자에서는 초기이뇨제와 병합요법의 권고가 적절한가?
   ——————————————————— 박창규(고려의대)
6. 특별한 적응증에 대한 약제 권고는 적절한가? ——————— 최종주(서울의대)

Discussion

좌장 : 방병기(가톨릭의대)/정남식(연세의대)

11:50 - 12:20 종합토론 : 대한고혈압학회의 지침서는 어떠한 입장을 가져야 하는가?

12:30 - 14:00 **Luncheon Symposium**

좌장 : 김종서(동아의대)/홍순표(조선의대)

1. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gin the Glucose-Sensing Apparatus of Liver and b-Cells —— 안용호(연세의대 생화학분자생물학교실)

2. Insulin resistance and cardiovascular diseas(the promise of thiazolidinedione therapy) Stephen A. Smith(British)

14:00 - 15:20 **연수강좌 : 고혈압 치료의 실제**

좌장: 박옥규(원광의대)/홍순조(가톨릭의대)

1. 고혈압의 치료를 위해서 왜 병용요법이 필요한가? ———— 박성훈(이화의대)
2. 효과적인 병용요법은 어떤 것이 있는가? ———— 장경식(조선의대)

좌장: 유언호(중앙의대), 최경훈(원주의대)

3. 고혈압 치료로 치매를 예방할 수 있는가? ———— 정진원(원광의대)
4. 과다한 혈압의 강하가 뇌졸중의 재발을 증가시키는가?
———— 한문구(서울의대 신경과)

15:20 - 15:50 **Coffee Break**

15:50 - 17:20 **심포지움 II : 특별한 집단에서의 고혈압**

좌장 : 임천규(경희의대)/권태찬(계명의대)

1. 청소년에서의 고혈압의 치료 ———— 마재숙(전남의대 소아과)
2. 복합질환을 가진 고혈압 환자에서의 치료 시 주의점(약물상호작용을 중심으로)
———— 조상기(광주기독병원)
3. 고립성 외래고혈압(백의효과)을 보이는 환자는 정상인과 같은 예후를 갖는가?
———— 김동수(연세의대)

17:20 - 18:00 **Dinner Symposium : 노인고혈압의 치료와 문제점**

좌장 : 배종화(경희의대)/이재우(고신의대)

1. 노인고혈압의 특징과 문제점은 무엇인가? ———— 조정휘(경희의대)
2. 노인고혈압의 약물치료는 달라야 하나? ———— 김순길(한양의대)

18:00 - **만찬**

2. 사전등록 안내

-등록비 : 정회원 및 전공의 10,000원 / 비회원 20,000원 * 65세 이상 회원은 등록비 면제
(현장등록 : 정회원 및 전공의 15,000원 / 비회원 25,000원)

-등록마감 : 10월 15일(토) 까지
-송금구좌 : 하나은행 584-810039-22307 예금주-대한고혈압학회(배종화)
-신청양식 : 홈페이지 자료실 참조(www.ksh.to)

3. 2004년 제 3 회 싱가포르 아시아·태평양 고혈압학회

-일시 : 2004년 4월 3일 - 7일
-장소 : 싱가폴

4. 2005년 제 4 회 서울 아시아·태평양 고혈압학회

-일시 : 2005년 6월 2일 - 4일
-장소 : 서울 힐튼 호텔

5. 2004년 제 13 회 대한고혈압학회 춘계학술대회

-일시 : 2004년 5월 28일 - 29일
-장소 : 서울힐튼호텔 컨벤션센터

6. 제 3 회 고혈압 주간 행사

: 해마다 증가하는 고혈압에 대한 사회적 관심을 유발시켜 고혈압의 심각성과 치료의 중요성을 국민들에게 인식시키고 국민건강증진에 이바지하고자 매년 12월 첫째주로 제정한 '고혈압 주간' 행사가 올 해로 세 번째 행사를 맞이하게 되었습니다. 오는 12월 1일(월)부터 7일(일) 사이에 개최되는 제 3 회 고혈압 주간 행사에 회원여러분의 많은 관심 부탁드립니다. 본식은 다음과 같이 진행되오니 고혈압 환자나 보호자를 포함한 시민들로 하여금 참가할 수 있도록 하여 주시면 감사하겠습니다.

-다 음 -

일 시 : 2003년 12월 2일(화)
장 소 : 세종문화회관 컨벤션센터

* 세부프로그램은 학회 홈페이지나 신문광고를 참조하세요.

7. 2003년도 대한고혈압학회 개원의 연수강좌 개최 현황

(1) 전반기 개최 현황

-제 16 회 : 2. 21(금) : 대구 파크호텔 ; 총 82명 참석

-제 17 회 : 3. 21(금) : 여수/순천, 여수 현대웨딩프라자 ; 총 150명 참석

-제 18 회 : 5. 16(금) : 울산 롯데호텔 크리스탈볼룸 ; 총 130명 참석

(2) 후반기 개최 예정

-제 19 회 : 8. 22(금) : 마산/창원, 마산 사보이 호텔

-제 20 회 : 9. 26(금) : 서울 상계백병원 17층 강당

-제 21 회 : 12. 5.(금) : 경기도 안양

8. 학회지 원고 모집

: 학회에서는 회원여러분의 적극적인 논문 투고를 기다리고 있습니다. 학회지에 논문을 투고를 원하시는 선생님께서는 '대한고혈압학회 투고규정'을 참조하시어 논문 원본 1부(디스켓포함), 사본 2부를 우편으로 보내주시기 바랍니다.

9. 회원가입 안내

: 정회원(평생회원)께는 학회지, 초록집, 학회제작 홍보 간행물을 우선적으로 보내드리고 연수강좌, 학회 심포지움 연자로 참여하실 기회를 드리며 회원증을 보내드립니다. 회원가입비 및 입금처는 다음과 같습니다. 아무쪼록 학회에 많은 관심과 협조바랍니다(자세한 사항은 홈페이지 www. ksh.to 를 참조하세요).

- 다 음 -

▶ 평생회비 : 100,000원

▶ 입 금 처 : 하나은행 584-810039-22307

예금주－대한고혈압학회(배종화)

대한 고혈압 학회지 투고규정

초안 1995. 6. 30.
개정 1999. 6. 30.

1. 원고의 내용 및 종류

본지는 연간 2회 발행되는 정기 간행물이며, 게재되는 원고의 내용은 고혈압에 관련된 기초 또는 임상의학 분야의 논문으로 한다. 원고의 종류는 원저, 증례 보고, 종설과 논평 등으로 하되 종설과 논평은 학회에서 의뢰한 경우에 한한다. 본지에 게재가 결정된 논문의 저작권은 본 학회가 소유하며, 다른 잡지에 게재된 같은 언어로 된 같은 내용의 원고는 게재할 수 없고, 본지에 게재된 것을 임의로 타지에 게재할 수 없다.

2. 사용언어

원고는 국문 혹은 영문으로 작성함을 원칙으로 하며, 국문일 경우 영문초록을, 영문일 경우 국문초록을 첨부하여야한다. 학술 용어는 원칙적으로 1992년 대한의학협회 발행 '의학용어집'을 따른다. 단 번역이 곤란한 특수 의학 용어 등은 원어를 그대로 사용한다. 필요한 경우에는 괄호 안에 한자를 표기할 수도 있다. 약자를 사용할 때는 처음 사용 시에 전 단어를 표시하여 어원을 밝힌다.

3. 원고의 제출

원본과 사본2부를 제출한다. 원고와 함께 저자 점검 사항을 작성하여 제출한다. 저자 점검 사항에는 확인란에 ∨로 표시하고 대표 저자가 서명한다. 표, 그림, 사진 등은 깨끗하고 선명한 원본을 제출하며, 두꺼운 종이로 보호한다. 컬러 인쇄가 필요한 경우에는 뒷면에 기록한다. 컴퓨터 디스켓(diskette)은 심사가 끝난 후 최종 수정본을 제출할 때 함께 우송한다. 워드 프로세서는 한글(HWP) 혹은 MS Word를 사용할 수 있다.

4. 원고 작성 요령

1) 원고는 타자 혹은 전산 인쇄를 사용하며 A4용지에 이중 간격(Double space)으로 작성한다. 각 면의 하단 중앙에 페이지 수를 기입하여야 한다.

2) 원고의 표지에는 제목 및 저자(국문, 영문), 교신 저자(corresponding author)의 주소(우편 번호 포함), 전화 번호(지역 번호 포함), 팩시밀리 번호, E-mail번호 등을 명기하여야 한다. 국문 제목

이 30자가 넘거나 영문제목이 15단어가 넘는 경우에는 각 면에 기재할 요약 제목(running title)을 첨부한다. 연구비에 의한 연구일 경우 하단에 각주한다.

3) 원저 작성 요령

(1) 논문의 순서는 제목 및 저자(국문, 영문), 영문초록 및 색인단어(Key Words), 본문(서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰, 요약), 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림, 등으로 한다.

(2) 영문초록은 250단어 이내로 Background, Methods, Result, Conclusions의 4항목으로 나누어 작성한다. 각 항목은 한 문단으로 작성한다.

(3) 논문의 내용과 부합하는 영문 색인단어를 3-5개 선정하여 영문초록 하단에 첨부한다. 색인단어는 Index Medicus의 주제 색인에 사용되는 단어를 쓰는 것을 원칙으로 한다.

(4) 본문 끝의 요약은 영문초록과 같이 연구배경, 방법, 결과, 결론으로 나누어 국문으로 작성한다. 색인단어는 기재하지 않는다.

(5) 참고문헌은 관련된 국내문헌을 우선적으로 인용하여야 하며, 본문 중에서는 어깨번호로)안에 관련 번호를 기입한다. 국내문헌의 저자를 본문 중에 인용할 때는 제1저자의 성을 기재한다. 저자는 6인 까지 기입하고 6인 이상일 때는 et al. 로 표기한다. 영어 이외의 외국어로 된 참고문헌(국문포함)은 영어로 번역하여 작성함을 원칙으로 한다. 참고문헌의 기재 양식은 다음과 같다.

저널인 경우:

Tatti Pahor M, Byington RE, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome result of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial(FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:597-603.

단행본인 경우:

Ward R : Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In Laragh JH, Brenner BM(eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Press, 1990;p.81-100

4) 증례 보고 작성 요령

(1) 논문의 순서는 제목 및 저자(국문, 영문), 영문 초록 및 색인 단어(Key Word), 본문(서론, 증례, 고찰), 감사의 글, 참고 문헌, 표, 그림 등으로 한다.

(2) 영문 초록은 200 단어 이내로 한다.

(3) 색인 단어는 원저와 같은 요령으로 첨부한다.

(4) 참고 문헌 작성 요령 등 기타 논문 작성 요령은 원저와 같다.

(5) 증례 기술의 경우 환자의 비밀을 보호해 주어야 한다. 성명, 병록 번호, 정확한 날짜의 기술은

피해야 하고, 환자 신상이 노출되지 않도록 유의해야 한다.

5) 표와 그림(Table and Figure)은 영문으로 작성하며, 표에는 제목을, 그림에는 설명(legend)을 각각 영문으로 기재한다. 표는 2열 간격으로 타자하거나 인쇄하고 한 페이지에 하나씩 만들어야 하며, 표는 사진이나 복사본으로 제출하지 않아야 한다. 표에 사용한 약어는 비표준약어는 모두 각주에 설명한다. 각주에는 기호를 써서 설명하며 기호는 다음 순서로 사용한다. *, †, ‡, §, ‖, ¶, **, † †, ‡ ‡

5. 원고 심사 및 게재 절차

1) 제출된 원고는 2일 이상의 해당분야 전문가에게 심사를 의뢰하며, 본 규정과 맞지 않는 원고는 개정을 권유하거나 게재를 보류할 수 있다.
2) 최종 게재 여부는 심사 후 간행위원회에서 결정한다.
3) 원저와 증례 보고는 소정의 게재료를 받는다. 컬러 인쇄를 필요로 하거나 별책을 발행하는 경우 그 실비는 저자가 부담한다.

6. 저자 점검 사항(□ 안에 ∨로 표시)

1. 원고는 A4용지에 이중간격으로 작성하였다. □
2. 원고는 표지, 영문초록, 서론, 재료(대상) 및 방법, 결과(성적), 고찰, 요약, 참고문헌, Table과 Figure의 순서로 작성되었다. □
3. 우송할 원고는 원본 1부(디스켓 포함), 사본 2부이다. □
4. 논문 교정책임자의 연락처(우편번호, 주소, 전화, FAX)를 명기하였다. □
5. 국문 제목이 30자가 넘는 경우 요약제목을 적었다. □
6. 원고와 그림 파일을 따로 저장하였다. □