

심혈관질환 위험 인자로서 혈압 변동성의 임상적 의의

서울대학교 의과대학 내과학교실
이해영

Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk

Hae-Young Lee

Seoul National University, College of Medicine, Department of Internal Medicine

Abstract

Blood pressure values are characterized by marked fluctuations occurring not only within a 24-hour period, but also on a day-to-day and even visit-to-visit basis. Such blood pressure fluctuation was once considered 'background noise' or a randomly occurring phenomenon; however, recently it is widely accepted that these variations are the result of complex interactions between extrinsic environmental and behavioral factors and intrinsic cardiovascular regulatory mechanisms. Although adverse cardiovascular consequences of hypertension largely depend on absolute blood pressure values, variations in blood pressure also have predictive value for cardiovascular events. Post-hoc analyses of large intervention trials in hypertension have shown that within-patient visit-to-visit blood pressure variation is strongly prognostic for cardiovascular morbidity and mortality, especially in high-risk patients, suggesting that antihypertensive treatment should be targeted not only towards reducing mean blood pressure levels but also to stabilizing blood pressure variability. [J Korean Diabetes 2014;15:206-210]

Keywords: Blood pressure, Variability, Antihypertensive, Hypertension

고혈압은 심혈관질환의 가장 흔하고 중요한 위험인자이다. 그런데 혈압은 고정되지 않고 다양한 외부 자극에 의해 일시적 혹은 만성적으로 다양하게 변화한다. 이런 이유로 한차례 진료실에서 측정한 혈압보다는 24시간 활동혈압에 의한 결과가 환자 예후에 중요하다는 것은 이미 정설로 받아들여진다. 현재까지 고혈압의 조절에서 가장 중요한 요소는 평균 혈압의 수준을 전반적으로 낮추는 것으로 알려져 있다. 그런데 최근 이전에는 측정 과정의 잡음으로 여겨졌던 혈압 변동성(blood pressure variability)이 평균 혈압에 추가적인 위험 예측력이 있다는 결과가 발표되며 활발히 연구가 진행되고 있다[1]. 또한 이전부터 일중 평균 혈압 이외에 주간 혈압과 야간 혈압의 단기간 변동이 심혈관질환 발생에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 왔다. 본 종설에서는 이러한 단기간 및 장기간 변동성의 측정법과 결

정 인자, 예후 예측성에 대해 정리하고자 한다.

혈압 변동성의 정의와 평가 방법

임상에서 단기간의 혈압 변동성은 24시간 활동 혈압 측정을 통해 얻을 수 있고 장기간의 혈압 변동성은 가정혈압이나 3~6개월 간격으로 진료실혈압(visit-to-visit)을 통해 얻을 수 있다. 혈압 변동성의 종류는 아래의 세 가지로 크게 나눌 수 있다.

1. 방문별 혈압 변동성(Visit-to-visit variability)

진료실 방문할 때마다 수축기, 이완기혈압의 변화를 혈압의 표준편차 또는 변동계수(Coefficient of variation, CV), 독립적 혈압 변동성(variability

independent of mean, VIM)로 표시한다. 변동 계수는 표준 편차가 평균 혈압이 높아질수록 커지는 현상에서 평균 혈압의 영향을 배제하기 위해 표준 편차를 평균 혈압으로 나눈 값이다. 변동 계수가 여전히 평균 혈압의 영향을 완전히 배제하지 못한다는 지적이 있어 독립적 혈압 변동성(variability independent of mean, VIM)에서는 표준 편차를 혈압의 분포를 컴퓨터로 혈압 분포에 가장 적절한 curve fitting을 만들고 거기서 얻은 계수(X)의 승으로 나눈 값을 이용하여(표준 편차 / 평균^X)의 공식으로 구한다[1].

2. 방문 내 혈압 변동성(Within-visit variability)

진료실 방문 때 3번의 혈압을 측정하여 표준편차로 표시한다.

3. 24시간활동혈압 및 가정혈압을 이용한 일중 혈압 변동성

24시간혈압의 수축기 및 이완기혈압의 표준 편차를 얻어 혈압 변동성을 더 자세히 평가할 수 있다. 일중 혈압 변동의 경우 활동 혈압 측정계를 통해 15~30분에 한번씩 측정하여 24시간, 주간, 야간으로 구분한 혈압의 표준편차 또는 변동계수(Coefficient of variation, CV)를 구해 혈압 변동성을 파악한다. 활동 혈압으로 혈압의 변동성을 측정할 목적이라면 주간 혈압의 측정 간격을 최소 15분 이내로 자주 하는 것이 좋다. 24시간 혈압 변동성의 경우 30분 간격으로 측정하여 구한 변동성도 혈압의 절대값과 독립적으로 예후 예측력을 가진다고 보고되었다.

혈압 변동성의 여러 지표와 측정의 장단점을 비교하면 Table 1과 같다.

단기간(일중) 및 중기간(방문별) 혈압 변동

혈압에는 내인성 일중 변동이 있어 종일 누워 있어도 주간에는 높고 야간에는 혈압이 낮아지는 주기가 있다. 그리고 일상 활동을 하는 사람에서 혈압 변동은 신체 및 정신 활동에 영향을 받는다. 주야간 교대자의 활동 혈압은 하루 중의 실제 시간보다도 신체 활동 정도에 따라서 변하는 양상을 보인다. 고령이나 오래된 만성 고혈압 환자에서는 수축기 혈압이 변동이 심하고 불안정한데, 이는 동맥 경직도의 증가에 의한 것으로 설명되며, 압력반사의 둔화와 교감신경의 활성화 역시 영향을 준다. 이러한 혈압 변동성은 일중 변화와 계절에 의한 변화로 나누어 생각할 수 있다.

일중 변화는 주로 자율신경계, 레닌-안지오텐신-알

도스테론계 및 염분-체액량 변동에 의해 이루어진다. 수면 중 혈압이 정상적으로 감소하는지 여부에 따라 야간 혈압 강하자(dipper)와 야간 혈압 비강하자(non-dipper)로 나눌 수 있다. 주간 평균 혈압보다 야간에 10% 이상 혈압이 감소하는 사람을 야간 혈압 강하자, 10% 미만으로 감소하는 사람을 야간 혈압 비강하자로 구분한다. 야간 혈압 비강하자는 강하자보다 뇌, 심장, 신장 등 표적장기 손상이 더 많은 것으로 일관적으로 나타난다. 야간 혈압 비강하자의 경우 수면의 질이 낮은 경우, 과도한 교감신경계 항진, 스테로이드 사용 및 콩팥병이 있는 경우 흔한 것으로 알려져 있다. 혈압의 일중 변경 못지 않게 중요한 것은 아침 혈압 상승이다. 허혈성 심질환과 뇌혈관질환 모두가 기상 후 오전에 걸친 수시간에 집중된다는 사실은 아침 혈압 상승의 중요성을 시사하는 것이다. 일본의 다기관 연구에서는 기상 3시간 전에서 3시간 후까지의 기간 동안 수축기 혈압의 최고-최소값의 차이가 50 mm Hg 이상이거나 기상 후 3시간 내의 수축기압이 170 mm Hg 이상인 경우를 아침 혈압 상승을 동반한 아침 고혈압으로 규정하고 각별한 조절이 필요함을 강조하고 있다[2]. 한편 최근 6개의 전향적 고혈압 연구에 등록되었던 7,112명의 고혈압 비약제 치료 환자에서 5.5년간 일중 혈압 변동의 예후 예측력을 평가한 Ambulatory blood pressure international study결과에서는 신체 활동에 따른 변이가 배제되는 야간의 혈압 변동성(수축기 혈압 표준 편차 > 12 mm Hg, 이완기 혈압 > 8 mm Hg)은 심혈관 질환 발생률 / 사망률에 추가적인 예후 예측력이 있는 반면, 일과중 혈압 변동성은 예후 예측에 미치는 효용성이 없는 것으로 나타났다[3]. 정리하면 심혈관질환 발생을 예측하는데 혈압의 일중 변동성 평가는 중등도-고위험 고혈압 환자에서 효용성이 있으며, 일과중 혈압 변동성 보다는 야간 혈압 변동성이 예후 예측에 도움이 된다.

방문별 혈압 변동 역시 예후 예측에 미치는 효과가 연구되고 있다. 미국의 3기 국민건강영양조사에 포함된 20세 이상을 대상으로 방문 시 두 번째 세 번째 혈압의 평균을 가지고 3번 방문시의 혈압 변동성을 측정한 대규모 결과가 있다[4]. 평균 추적 관찰 기간은 14년이었고 평균 수축기혈압의 표준 편차는 7.7 mm Hg이었는데 다변량분석에서 여러 전통적인 위험인자에 독립적으로 전체사망률은 수축기 혈압의 표준 편차가 큰 군에서 더 많게 나타나 3분위로 나눌 시 수축기 표준 편차가 4.80-8.34 mm Hg와 ≥ 8.35 mm Hg인 군에서 < 4.80 mm Hg에 비해 전체사망률 위험도 1.57 (95% 신뢰구간, 1.07-2.18), 1.50 (95% 신뢰구간, 1.03-2.18)로 각각 증가하였다. 이는 수축기혈압의 중기간(방문

별) 혈압 변동성이 일반인구에서도 전체사망률과 관계가 있을 가능성을 시사한다. 이와 반대로 11개 인구집단에서 8,938명(평균 연령 53.0세, 남성 53.2%)에서 11.3년 동안 추적관찰한 연구결과에서는 24시간 활동혈압의 수축기혈압 변동성이 높은 군에서 전체 사망률의 상대 위험도 1.1, 심혈관질환 사망률의 상대 위험도가 1.16배 유의하게 높았지만, 24시간 혈압을 보정하면 수축기혈압 변동성이 심혈관계 질환 예측에 있어서 < 1% 이하의 도움을 주는데 그쳐 고위험군이 아닌 일반 인구에서는 혈압 변동성이 평균 혈압에 부가하여 가지는 예후 예측의 효용성이 높지 않을 가능성을 시사하였다[5].

장기간 혈압 변동성

2010년에는 Rothwell 등이 혈압 장기변동성의 중요성에 대한 연구결과를 연이어 발표하여 학계의 주목을 받았다. UK-TIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack Aspirin) 연구, ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), ESPS-1 (European Stroke Prevention Study-1), Dutch TIA (Dutch Transient Ischemic Attack Aspirin Trial) 연구와 같은 대규모 연구 결과를 재분석하여 최대수축기혈압 및 수축기혈압의 표준편차의 심분위 정렬에 따른 뇌졸중 발생위험도를 비교하였을 때 혈압 변동성이 클수록 뇌졸중 재발위험도가 증가하였다는 것이 주된 내용이다 [1]. 비슷한 결과가 ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)의 추후 분석에서도 확인되

었는데, ASCOT 연구는 고위험 고혈압환자에서 칼슘통로차단제인 amlodipine과 베타차단제인 atenolol의 효과를 비교한 연구이다[6]. 연구기간 중 두 군 간의 평균 수축기혈압 차이는 2.7 mm Hg로 크지 않았으나, 뇌졸중 발생이 amlodipine군에서 atenolol군에 비해 현저히 적었다. Rothwell 등은 혈압감소만으로 충분히 설명되지 않는 amlodipine군에서의 뇌졸중 발생 감소 현상의 이유로 혈압의 장기변동성을 제기하였다. ASCOT-BPLA 연구에서 외래에서 측정한 수축기혈압의 변동성이 가장 큰 심분위군에서 3.25배의 뇌졸중 상대위험도를 보였고, 이 결과는 외래 및 24시간혈압 측정에서 얻어진 평균혈압과 독립적이었다[7]. Amlodipine군의 낮은 뇌졸중 위험도는(상대위험도 0.77, 95% 신뢰 구간 0.66-0.89) 평균혈압을 보정하였을 때 부분적으로 감소하였지만(상대위험도 0.84, 95% 신뢰 구간 0.72-0.98), 외래에서 측정한 수축기혈압 변동성을 보정하였을 때 완전히 소실되어(상대위험도 0.99, 95% 신뢰구간 0.85-1.16), 혈압 변동성이 뇌졸중 방어에 중요 역할을 했을 가능성을 제시하였다.

현재까지 장기간 혈압 변동성의 임상적 의의를 정리하면 아래와 같다. Rothwell 박사의 발표 논문을 통해 정리된 임상적 의미는 다음과 같다. 1) 평균 혈압의 감소가 여전히 고혈압 치료의 1차 목표이다. 2) 장기간 혈압 변동으로 예후를 예측할 때는 혈압의 평균만으로는 한계가 있다. 3) 24시간 활동혈압 측정은 짧은 기간의 정보이기는 하지만 혈압 변동성이라는 귀중한 정보를 얻을 수 있으므로 임상에서 더욱 널리 사용되어야 한다. 4) 대부분 고혈압 환자는 2개 이상의 항고혈압제를 필요로 하는데 병용요법 시 혈압의 평균뿐 아니라 혈압

Table 1. Comparison of various evaluation of blood pressure (BP) variability

| | Very short-term BP variability (beat-to-beat) | Short-term BP variability (24 hr) | Mid-term BP variability (visit-to-visit) | Long-term BP variability |
|--------------------------|---|--|---|---|
| BP measurement | Arterial cannulation | ABPM | ABPM, home BP, clinic BP | ABPM, home BP, clinic BP |
| Measuring interval | Beat-to beat | 15-30 min | 1-3 times daily | Per visit |
| Good | Role of autonomic nervous system | Daily variation, dipping pattern | Feasible self-measurement, long term monitoring | Long term effect of antihypertensive management |
| Bad | Not feasible in outpatient / general ward setting | Long-term follow-up > 24 hr is rarely feasible | Influenced by physical activity | Lack of prospective study results |
| Marker of BP variability | SD | SD, CV, dipping | SD, CV | SD, CV, VIM |

ABPM, ambulatory BP monitoring; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; VIM, variability independent of mean.

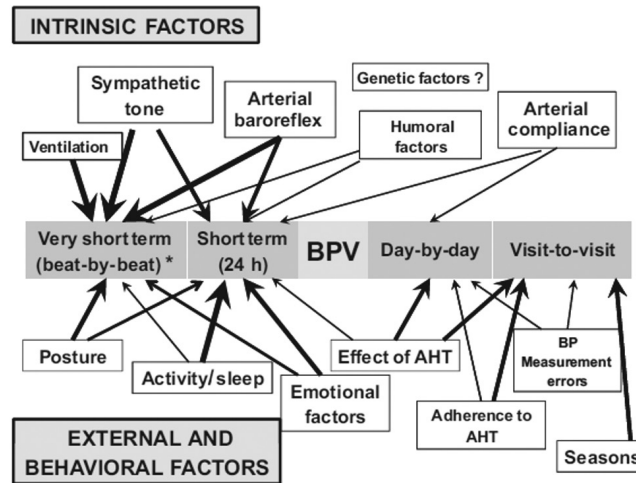


Fig. 1.

Factors affecting blood pressure variability.

Adapted from Parati G, et al. Hypertension 2012;59:1091-3 [8].

변동성을 감소시킬 수 있는 약제의 사용을 고려해야 한다. 현재까지 혈압 변동성을 줄이는 것에는 칼슘 길항제가 가장 유리한 것으로 나타나고 있다.

결론

혈압은 고정되지 않고 다양한 내부 및 외부 자극에 의해 일시적 혹은 만성적으로 다양하게 변화한다(Table 1)[8]. 지금까지 고혈압 치료의 목표로 여겨지는 평균 혈압의 감소가 심혈관질환의 예방에 가장 중요한 것은 변함없지만, 최근 혈압 변동성을 줄이는 것이 특히 고위험군 고혈압 환자에서 심혈관 합병증 예방에 도움이 된다는 결과들이 발표되고 있다. 따라서 고혈압 약제의 선택 시에는 평균혈압뿐 아니라 혈압 변동성도 고려하여 올리지 않는 약물을 선택하여야 하겠다. 그러나 심혈관질환 발생을 예측하는데 혈압 변동성 평가는 중등도-고위험 고혈압 환자에서 효용성이 있으며, 신체 활동에 따른 변동이 배제되는 야간 혈압 변동성이 더 큰 효용성이 있다. 흥미로운 것은 항고혈압제의 계열에 따라 혈압 변동성에 영향을 줄 수 있는데, 특히 칼슘차단제나 레닌-안지오텐신 억제제가 베타차단제 또는 이노제 보다는 혈압 변동성이 적은 약제로 나타나고 있다. 그러나 아직까지는 기존 연구의 사후비교분석이 대부분이고 전향적 연구 결과는 부족하여 향후 연구가 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
2. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
3. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension* 2014;64:487-93.
4. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011;57:160-6.
5. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability

- over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55:1049-57.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-80.
 8. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012;59:1091-3.