

원발성 알도스테론증과 본태성 고혈압에서의 표적장기 손상 빈도 비교

고려대학교 의과대학 내분비내과학교실

박주리 · 김동진 · 양세정 · 김혜숙 · 박수연 · 류혜진 · 이윤정 · 김희영
류옥현 · 이계원 · 서지아 · 김신곤 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭

Comparison of Target Organ Damages between Primary Aldosteronism and Essential Hypertension

Juri Park, Dong Jin Kim, Sae Jeong Yang, Sook Hae Kim, Soo Yeon Park, Hye Jin Yoo,
Yun Jeong Lee, Hee Young Kim, Ohk Hyun Ryu, Kye Won Lee, Ji A Seo, Sin Gon Kim,
Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

ABSTRACT

Background: A number of recent clinical studies have reported marked target organ damages in patients with primary aldosteronism. The aim of this study was to compare the incidence of target organ damages in patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EHT).

Methods: The clinical records of 41 PA patients, over a 20-year period, were retrospectively analyzed. The clinical characteristics and incidence of target organ damages of 33 of the patients in this group were compared with those of 66 patients with essential hypertension, directly matched for age, gender and mean blood pressure. 8 of the PA patients could not be matched with EHT patients for age, gender and mean blood pressure, so were excluded from the comparison. The patients with essential hypertension were sampled from patients who visited for the evaluation of hypertension.

Results: Ischemic heart diseases were found in 18.2 and 10.6% of patients with PA and EHT, respectively ($P = 0.22$). From echocardiograms, left ventricular hypertrophy was found in 93.3% and 61.4% of patients with PA and EHT, respectively ($P = 0.017$). The degrees of left ventricular hypertrophy were correlated with the levels of serum aldosterone, with an r value of 0.490 ($P < 0.005$). Cerebrovascular attack was found in 18.2% and 1.5% of patients with PA and EHT, respectively ($P = 0.005$). Hypertensive retinopathy was found in 50% and 33.3% of patients with PA and EHT ($P = 0.255$), and nephropathy was found in 42.4% and 25.8% of patients with PA and EHT, respectively ($P = 0.074$).

Conclusion: Patients with primary aldosteronism had target organ damages more frequently than with those with essential hypertension, which was independent of blood pressure. (J Kor Endocrinol Soc 22:11~18, 2007)

Key Words: Aldosteronism, Hypertension, Left ventricular hypertrophy

서 론

원발성 알도스테론증은 과거에는 전체 고혈압 환자의 0.05~2%를 차지하는 것으로 알려져 왔으나 최근에는 전체 고혈압의 5~13%를 차지하는 것으로 보고되고 있으며[1],

접수일자: 2006년 9월 11일

통과일자: 2006년 10월 23일

책임저자: 최동섭, 고려대학교 의과대학 내분비내과학교실

약물로 조절되지 않는 고혈압 중에서 원발성 알도스테론증 환자가 20%에 달한다는 보고도 있다[2]. 최근에는 알도스테론 수용체가 신장과 대장뿐 아니라 심장과 뇌, 그리고 혈관 등에도 존재하여 알도스테론이 표적장기에서 염증 및 섬유화 반응을 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀졌다[3]. 따라서 원발성 알도스테론증의 진단과 치료는 혈압 조절에서 얻을 수 있는 이득 이외에 표적장기의 합병증 또한 줄일 수 있는 기회를 제공할 것으로 생각된다. 따라서 저자들은 원발성 알도스테론증 환자에서 표적장기 손상 빈도를 조사하였고 이를 본태성 고혈압 환자와 비교해 보고자 하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

1986년부터 2005년까지 고려대학교 병원을 방문하여 생화학적 검사와 방사선학적 검사, 혹은 수술로 원발성 알도스테론증을 진단받은 41명을 대상으로 하여 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다. 이들 중 평균 혈압이 167 mmHg 이상이거나 83 mmHg 이하인 환자 8명을 제외한 33명의 환자에 대해 1:2 짝짓기를 하여 대조군을 설정하였다. 대조군은 이차성 고혈압을 감별하기 위해 본원에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단된 환자들 중 원발성 알도스테론증 환자 각각에 대하여 나이(± 5 year), 성별, 평균혈압(± 10 mmHg)을 대응시켜 추출하였다.

2. 방법

1) 원발성 알도스테론증의 진단

고혈압을 보이면서 저칼륨혈증을 보이는 경우, 일반적인 고혈압 치료에 반응하지 않거나 고혈압의 가족력이 있는 경우, 또는 이차성 고혈압이 의심되는 경우에 환자의 혈장 레닌활성도와 혈장 알도스테론 농도를 측정하였다. 여기에서 혈장 레닌활성도에 대한 혈장 알도스테론 농도 비가 25 이상이면 원발성 알도스테론증을 의심하여 입원 후, 혈장량의 증가에도 불구하고 억제되지 않는 혈장 알도스테론 농도를 측정하여 원발성 알도스테론증을 확진하였다. 이후 체위변동에 따른 알도스테론 농도와 복부 전산화 단층촬영을 시행하여 알도스테론분비 선종과 특발성 알도스테론증을 구분하였다. 기립검사에서 알도스테론 수치가 기저치보다 증가하지 않거나 감소하면서 복부 컴퓨터 단층 촬영에서는 편측

종괴의 소견을 보이고 수술 후 조직검사 결과에서 증식증을 보인 환자는 원발성 부신증식증으로 진단하였다.

2) 임상 자료

원발성 알도스테론증 환자는 진단받을 당시의 첫 내원일에 측정한 혈압을, 본태성 고혈압 환자는 이차성 고혈압을 감별하기 위해 내원한 첫 날의 혈압을 기준으로 하였으며, 혈압은 내원하여 5분간 안정 후 앉은 자세에서 수은 혈압계로 측정하였다.

환자군과 대조군의 나이, 키, 몸무게, 고혈압의 유병기간, 흡연력, 당뇨병의 기왕력, 가족력 등의 임상소견은 의무기록을 통하여 수집하였다.

고알도스테론혈증에 의한 합병증으로 심전도에 의한 좌심실비대는 심전도에서 V1 혹은 V2의 S파와 V5 혹은 V6의 R파의 합이 35 mm 이상, 또는 aVL의 R파가 11 mm 이상인 경우로 정의하였고 심초음파에 의한 좌심실비대는 좌심실질량지수가 남자는 134 g/m^2 이상, 여자는 110 g/m^2 이상인 경우로 정의하였다[4]. 좌심실질량은 M형 이차원 심초음파에서 좌심실 이완기말 내경과 심실중격, 후벽의 두께를 측정하여 Devereux와 Reichek 공식에 따라 계산하였고[5] 이를 체표면적으로 나눈 값을 좌심실질량지수로 사용하였다. 협심증과 심근경색은 환자의 과거력을 통해 확인하였다. 고혈압성 망막병증은 안저검사를 통해 Keith-Wagener Barker 분류에 따라 확인하였고, 뇌혈관 질환은 뇌경색 혹은 뇌출혈의 과거력을 의무기록을 통해 확인하였다. 신장 합병증은 혈청 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dL 이상의 신기능 이상을 가진 경우 또는 소변 dipstick 검사에서 +1 이상의 요단백 혹은 24시간 소변 검사에서 미세단백뇨가 30 mg/일 이상인 경우로 정의하였다[6].

3) 통계처리

조사된 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 빈도는 %로 계산하여 분석하였다. 두 군에서의 임상지표 및 합병증의 정량적 분석은 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 원발성 알도스테론증 환자군과 본태성 고혈압 환자군 사이의 표적장기 손상의 위험도는 odds ratio $\pm 95\%$ 신뢰구간으로 표기하였다. 두 군 간의 위험도는 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였다. 모든 통계는 SPSS version 12.0을 이용하여 분석하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계학

Table 1. Subtypes of primary aldosteronism in 41 patients

Aldosterone producing adenoma	25 (61.0%)
Aldosterone producing renin responsive adenoma	1 (2.44%)
Idiopathic hyperaldosteronism	12 (29.2%)
Primary adrenal hyperplasia	3 (7.31%)

Table 2. Clinical characteristics of 41 patients with primary aldosteronism

Age (years)	44.8 ± 10
Sex (male/female)	17/24
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.9
Current or past smoker (%)	7 (17)
Hypertension duration (year)	5.35 ± 4.8
Family history of hypertension (%)	12 (29.3)
Family history of cerebral infarction (%)	5 (12.2)
Systolic blood pressure (mmHg)	184 ± 44.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	112 ± 23.4
Cerebral infarction history (%)	7 (17)
Ischemic heart disease history (%)	7 (17)

BMI; body mass index.
Values expressed as mean ± SD.

Table 3. Biological characteristics of 41 patients with primary aldosteronism

Basal plasma rennin activity (ng/mL/hr)	0.37 ± 0.64
Basal plasma aldosterone (ng/dL)	39.0 ± 43.2
Serum glucose (mg/dL)	98.8 ± 13.8
Serum sodium (mmol/L)	142.8 ± 2.9
Serum potassium (mmol/L)	2.7 ± 0.6
Total cholesterol (mg/dL)	181 ± 36.0

Values expressed as mean ± SD.

Table 4. Frequency of target organ damages in 41 patients with primary aldosteronism

Cerebral infarction history (%)	7 (17)
Ischemic heart disease history (%)	7 (17)
Retinopathy (%)	11/19 (57.9)
Nephropathy (%)	19/41 (46.3)
LVH by electrocardiogram (%)	23/35 (65.7)
LVH by echocardiogram (%)	19/21 (90.5)

LVH; left ventricular hypertrophy.

적으로 유의하다고 판정하였다

결 과

1. 대상군의 임상 및 생화학적 특성

41명의 원발성 알도스테론증 환자들 중 알도스테론분비 선종 환자는 26명, 특발성 고알도스테론증 환자는 12명, 원발성 부신증식증 환자는 3명이었다(Table 1).

대상환자들은 평균 나이 44.8세로 남자 17명, 여자 24명이었다. 이들의 평균 체질량지수는 23.3 kg/m², 고혈압의 평균 유병기간은 5.4년이었다(Table 2). 흡연력을 가진 환자는 7명, 고혈압의 가족력을 가진 환자는 12명 이었고, 당뇨병의

기왕력을 가진 환자는 없었다(Table 2). 평균 혈청 칼륨은 2.7 ± 0.6 mmol/L이었으며, 이들 중 3.5 mmol/L 미만의 저칼륨혈증은 37명(90.2%)에서 관찰되었다(Table 3).

2. 대상환자에서 합병증의 빈도

원발성 알도스테론증 환자들 중 심전도에서 좌심실비대가 확인된 환자는 35명 중 23명으로 65.7%를 차지하였고 심장초음파를 시행한 21명 중 19명(90.5%)에서 좌심실비대가 관찰되었다. 허혈성 심질환이나 심근 경색의 심장 합병증을 보인 환자는 7명으로 17%, 뇌혈관 합병증을 보인 환자는 7명으로 17%, 신장 합병증을 보인 환자는 19명으로 46.3%의 빈도를 보였다. K-W 분류법에 따라 1도 이상의 망막병

Table 5. Comparison of clinical and biochemical characteristics in patients with PA and EHT

	Primary aldosteronism (n = 33)	Essential hypertension (n = 66)	P value
Age (years)	45.27 ± 9.58	44.61 ± 9.58	0.74
Sex (male/female)	15/18	30/36	1
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 7.5	24.9 ± 2.4	0.019
Hypertension duration (year)	5.57 ± 5.2	3.5 ± 5.0	0.66
Systolic blood pressure (mmHg)	174.4 ± 32.9	174.1 ± 30.8	0.96
Diastolic blood pressure (mmHg)	108.2 ± 18.2	106.8 ± 18.0	0.71
Mean blood pressure (mmHg)	130.3 ± 21.7	129.5 ± 21.5	0.86
Basal plasma rennin activity (ng/mL/hr)	0.29 ± 0.47	2.28 ± 2.24	< 0.0001
Basal plasma aldosterone (ng/dL)	36.1 ± 39.1	10.0 ± 9.5	0.0001
Serum glucose (mg/dL)	99.0 ± 12.8	107.0 ± 25.6	0.05
Total cholesterol (mg/dL)	182.9 ± 34.4	191.9 ± 35.1	0.25
Serum potassium (mmol/L)	2.75 ± 0.6	4.10 ± 0.4	< 0.0001

BMI; body mass index.

Values expressed as mean ± SD.

Table 6. Comparison of target organ damages rates in patients with PA and EHT

	Primary aldosteronism (n = 33)	Essential hypertension (n = 66)	Odds ratio (95% CI)	P Value *
CVA	6 (18.2%)	1 (1.6%)	14.4 (1.65~125.7)	0.005
IHD	6 (18.2%)	7 (10.6%)	1.8 (0.6~6.1)	0.22
Retinopathy	6/12 (50%)	10/30 (33.3%)	2.0 (0.51~7.81)	0.255
Nephropathy	14 (42.4%)	17 (25.8%)	2.1 (0.88~5.13)	0.074
LVH by ECG	16/28 (57.1%)	23/63 (36.5%)	2.3 (0.94~5.75)	0.054
LVH by Echo	14/15 (93.3%)	27/44 (61.4%)	8.8 (1.06~73.2)	0.017

CVA; cerebrovascular attack, IHD; ischemic heart disease, LVH; left ventricular hypertrophy, ECG; electrocardiogram, Echo; echocardiogram.

* Fisher's exact test.

증을 보인 환자는 안저검사를 시행한 19명 중 11명 이었다 (Table 4).

3. 원발성 알도스테론증 환자군과 대조군의 특성

췌장기를 하였던 환자군과 대조군의 나이(45.27 ± 9.58 대 44.61 ± 9.58), 성별(45% 대 45%, 남성), 평균혈압(130.3 ± 21.7 mmHg 대 129.5 ± 21.5 mmHg)은 유사했다. 고혈압의 유병기간은 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 길었으나 통계적인 차이는 없었다. 그 외 체질량지수는 본태성 고혈압 환자군에서 더 높게 나타났으며(24.9 ± 2.4 kg/m² 대 21.5 ± 7.5 kg/m²; $P < 0.019$) 혈당과 혈청 콜레스테롤 농도는 두 군 간에서 유의한 차이가 없었다. 예측했던 대로 혈청 칼륨은 원발성 알도스테론증 환자군에서 대조군에 비해 더 낮았다(2.75 ± 0.6 mmol/L 대 4.10 ± 0.43 mmol/L; $P < 0.0001$) (Table 5).

4. 표적 장기 손상

뇌경색의 과거력을 가진 사람은 원발성 알도스테론증 환자군에서는 6명, 본태성 고혈압 환자군에서는 1명으로 통계적으로 유의하게 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높은 빈도를 나타내었다(18.2% 대 1.5%; OR 14.4; 95% CI 1.65~125.7).

과거력상 허혈성 심질환이나 심근경색을 보인 환자는 원발성 알도스테론증 환자군에서는 6명, 본태성 고혈압 환자군에서는 7명이었(18.2% 대 10.6%; OR 1.8; 95% CI 0.6~6.1). 고혈압성 망막 질환이나 신질환도 통계학적으로 유의하지는 않았으나 각각의 위험도가 2.0, 2.1로 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높은 경향을 보였다.

심전도로 진단된 좌심실비대는 원발성 알도스테론증 환자군에서 16명, 본태성 고혈압 환자군에서 23명이었고 심초음파로 진단된 좌심실비대는 원발성 알도스테론증 환자군에

Table 7. Correlation between LVMI and Levels of Aldosterone in 20 Patients with PA

	LVM	LVMI	
Levels of aldosterone	$r = 0.398$	$r = 0.490^*$	$^* P < 0.05$

LVMI; left ventricular mass, LVMI; left ventricular mass index.

* Spearman partial correlation (control values = age, blood pressure, hypertension duration).

서 14명, 본태성 고혈압 환자군에서 27명으로 통계학적으로 유의하게 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높게 나타났다(93.3% 대 61.4%; OR 8.8; 95% CI 1.06~73.2). 표적장기 손상 빈도는 모두 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높은 경향을 보였다(Table 6).

5. 혈장 알도스테론 수치와 좌심실 비대

원발성 알도스테론증 환자군에서 심초음파를 시행한 20명의 환자에서 혈장 알도스테론 수치와 좌심실 질량지수의 관계를 분석하였다. 나이, 평균 혈압, 고혈압의 유병기간을 통제한 상태에서도 혈장 알도스테론 농도와 좌심실 질량지수는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 7).

고 찰

고알도스테론혈증, 고혈압, 저칼륨혈증을 가진 알도스테론분비 선종 환자가 1955년 Conn에 의해 처음 보고되었다[7]. 당시 Conn은 원발성 알도스테론증을 이차성 고혈압의 1%를 차지하며 비교적 완치 가능한 고혈압으로 설명하였다. 그러나 최근 들어 원발성 알도스테론증은 그 발생 빈도와 완치 가능한 고혈압이라는 두 가지 면에 변화를 보여 임상적으로 주목을 받고 있다.

원발성 알도스테론증의 발생 빈도는 일차 진료의가 알도스테론증에 대해 얼마나 인지하고 있는가에 따라 달라질 수 있어 정확한 유병률을 알기는 어려우나 Hiramatsu 등이 혈장 레닌활성도에 대한 혈장 알도스테론 농도 비를 원발성 알도스테론증을 진단하기 위한 선별검사로 제시하면서 유병률이 높아졌다[8]. 실제로 혈장 레닌활성도에 대한 알도스테론 농도비를 선별검사로 사용한 결과 원발성 알도스테론증의 진단율이 10배 증가하였음이 보고되기도 하였다[9]. 1990년 Gordon 등이 제시한 혈장 레닌활성도에 대한 혈장 알도스테론 농도 비 30 이상을 한계수치로 보편적으로 사용한 1995년을 대략의 분기점으로 하여 본 연구에 포함된 환자군을 나눠보면, 원발성 알도스테론증 환자 41명 중 15명은 1986년부터 1995년 사이에 진단되었고 26명은 1996년부터 2005년 사이에 진단되었다. 본 연구에 포함된 환자들로 1990년대를 전후하여 우리나라 전체 고혈압 유병률에서 원발성 알도스테론증이 차지하는 비율이 증가하였다고 설명하기는 어렵다. 그러나 본 연구의 대상 환자 중 저칼륨혈증을 동반하지 않은 환자가 4명밖에 없었음을 고려할 때 혈장 레

닌활성도에 대한 알도스테론 농도 비의 선별검사 대상을 저칼륨혈증을 동반하지 않은 고혈압 환자에게까지 확장하여, 전체 고혈압 환자군에서 혈장 레닌활성도에 대한 알도스테론 농도 비를 선별검사로 시행한다면 그 유병률은 증가할 것으로 보인다. 전형적으로 알도스테론증을 의심할만한 특징을 가지지 않은 고혈압 환자를 포함하여 혈장 레닌활성도에 대한 알도스테론 농도 비를 선별검사로 시행하였을 때 원발성 알도스테론증으로 진단받은 환자 중 단지 9~37%만이 저칼륨혈증을 나타내었음을 보고한 연구도 있다[10].

원발성 알도스테론증의 치료는 부신 절제술 혹은 내과적 약물 치료이다. 치료의 기준은 어떤 아형에 의한 알도스테론증 인가에 달려 있으며, 따라서 아형을 분류하는 기준과 방법의 개발은 앞서 기술한 선별검사의 발전만큼 임상적으로 중요하다. 알도스테론분비 선종, 원발성 부신증식증 및 부신암은 수술적 치료를 시행하며 특발성 알도스테론증과 당류코르티코이드로 치료되는 알도스테론증은 약물로 치료한다. 아형을 분리하는데 있어서는 호르몬 검사와 방사선 검사가 시행된다. 방사선 검사는 복부 컴퓨터 단층 촬영이 가장 좋은 검사이다. 그러나 일측성 알도스테론 분비 선종은 그 크기가 2 cm가 되지 않는 것이 30% 이상으로 복부 컴퓨터 단층촬영의 민감도는 50% 이하이다[11]. 따라서 호르몬 검사를 병행하게 되는데 체위에 따른 알도스테론 변동과 부신 정맥 채혈술이 사용되고 있다. 이번 연구에서도 4명의 환자에서 복부 컴퓨터 단층 촬영상에서 특이할 만한 소견이 없었으나 기립자세 후 알도스테론 자극 검사로 특발성 알도스테론증을 진단하였다. 4명에서는 복부 컴퓨터 단층 촬영상에서는 편측성 종괴로 보였으나 체위변동 호르몬 검사에서 기립 후 혈장 알도스테론 농도가 증가하여 특발성 부신증식증에 합당한 소견을 보였다. 이중 한 명은 수술 후 조직검사상 선종 소견을 보여 알도스테론-생성 레닌 반응성 선종으로 진단되었다. 이와 같이 방사선학적 검사와 호르몬 검사는 상호 보완적인 진단법이라 할 수 있겠다.

알도스테론 분비 선종환자에서 수술 후 고혈압이 완치되지 않는 경우는 보고자에 따라 차이가 있으나 높게는 70%까지 보고되고 있다[12]. 이 경우 진단 당시부터 본태성 고혈압이 동반되어 있었을 가능성도 있겠으나 알도스테론이 혈관에 비가역적인 손상을 가져와 수술 후에도 고혈압이 지속되었을 가능성도 있다. 즉, 알도스테론은 신장의 원위 세뇨관에 작용하여 나트륨과 칼륨의 항상성, 세포외 체액을 조절하는 호르몬으로서의 기능을 넘어 비상피세포에 대해 염증과 섬유화를

유발하는 물질(proinflammatory and profibrotic molecule)로서의 역할도 하는 것이다. 1990년도 초반에 여러 실험 모델에서 알도스테론이 혈관주변 및 심근의 섬유화를 초래하는 것이 보고되었고, RALES (the Randomized Aldactone Evaluation Study)를 통해 중등도 이상의 심부전 환자에서 알도스테론 길항제인 스피로놀락톤을 사용하면 사망률을 30% 이상 감소시킬 수 있음이 증명되었다. 같은 맥락에서 최근 연구들은 원발성 알도스테론증이 본태성 고혈압에 비해 심장과 혈관 합병증의 동반빈도가 높음을 보여주고 있다[4,13,14]. 본 연구에서도 원발성 알도스테론증 환자의 심장, 뇌혈관, 신장, 망막 합병증의 빈도를 본태성 고혈압 환자와 비교해 보았다. 그 결과 원발성 알도스테론증 환자에서는 심초음파와 심전도로 진단된 좌심실 비대가 각각 90.5%, 65.7%로 가장 높은 빈도를 보이는 합병증이었으며 망막증은 57.9%로 다음 순위였고, 심장과 뇌의 혈관성 질환은 각각 17%였다.

원발성 알도스테론증 환자군과 본태성 고혈압 환자군을 비교해 보았을 때 뇌경색과 심초음파로 진단된 좌심실비대는 통계적으로 유의하게 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높은 위험도를 나타내었고 허혈성 심질환이나 심장과 신장에 대한 합병증은 통계적으로 유의하지는 않았으나 원발성 알도스테론증 환자군에서 위험도가 증가하는 경향을 보였다. 이번 연구에서 저자들은 환자군과 대조군 사이에 나이, 성별, 평균 혈압을 짝짓기 시킴으로써 환자 대조군 연구의 제한점인 교란변수를 좀 더 엄격하게 통제하였다. 따라서 위의 결과들을 통해 고알도스테론혈증 자체가 혈압과 독립적으로 표적 장기 손상에 중요한 역할을 함을 확인할 수 있었다.

알도스테론은 심장 내의 섬유화를 증가시키는 것으로 알려져 있으나 좌심실 비대에 있어서 알도스테론의 역할은 정확히 밝혀져 있지 않다. Rossi 등은 원발성 알도스테론증 환자군에서 좌심실벽 두께와 좌심실 중량이 본태성 고혈압 환자군에 비해 증가함을 발표했다[15,16]. 본 연구에서도 원발성 알도스테론증 환자군에서 심초음파로 측정한 좌심실 질량지수가 알도스테론 수치와 혈압과는 독립적으로 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 따라서 알도스테론과 심장의 섬유화가 좌심실비대를 일으키는 데 중요한 역할을 할 것이라 생각된다.

뇌혈관의 변형은 뇌경색의 발병기전 중 하나로, 이 변형은 혈관 내피세포가 표피성장인자(epidermal growth factor)에 반응하여 혈관 내 평활근이 증식하여 일어나는 것으로 생각되고 있다. 뇌혈관에 스피로놀락톤을 주입한 쥐의 체외 실험에서 표피성장인자 수용체 메신저 리보핵산(EGFR mRNA) 발현이 감소, 뇌혈관의 변형을 줄이는 것을 관찰할 수 있었으며[17,18], MacLeod 등은 뇌경색이 발생하기 쉬운 쥐(stroke prone spontaneously hypertensive rat)에서 안

지오텐신전환효소 억제제를 투여하였을 때는 자발성 뇌경색의 발생을 예방할 수 있었으나 알도스테론을 투여한 경우에는 안지오텐신전환효소 억제제의 효과를 볼 수 없음을 관찰하였다[17,18]. 이런 결과들로 보아 알도스테론은 뇌혈관 변형에 직접적으로 관여하는 위험인자로 볼 수 있겠다. 일본에서는 58명의 원발성 알도스테론증 환자에서 9명의 환자, 즉 15.5%가 뇌경색의 합병증이 있었음을 보고한 적이 있고[19] 우리나라에서는 46명의 원발성 알도스테론증 환자 중 6명으로 20%의 빈도를 보고한 적이 있다[6]. 본 연구에서도 17%로 유사한 빈도를 보였다. 또한 나이, 성별, 혈압을 직접적으로 짝짓기 한 본태성 고혈압 환자군에 비해 원발성 알도스테론증 환자군에서 뇌경색의 빈도가 의미 있게 높았다.

원발성 알도스테론증 환자는 내당능 장애의 유병률이 높고, 인슐린 감수성은 떨어지는 것으로 알려져 있다. 원발성 알도스테론증 환자에서 심혈관 질환의 빈도가 높은 이유는 본태성 고혈압 환자에 비해 대사증후군의 유병률이 높기 때문이고, 대사증후군에는 내당능 장애가 크게 기여하는 것으로 보고한 최근 연구도 있었다[20]. 그러나 본 연구에서는 두 군 간에 통계적으로 유의할만한 혈당 차이가 없었음에도 불구하고 원발성 알도스테론증 환자군에서 본태성 고혈압 환자군에 비해 더 높은 심혈관계 질환의 유병률을 보였다. 이는 원발성 알도스테론증 환자에 있어서 알도스테론 자체가 심장과 혈관에 대해 직접적인 작용을 하여 심혈관 질환의 유병률을 높이는 것을 뒷받침하는 조건이라 할 수 있다.

본 연구는 후향적 연구분석으로 의무기록을 확인할 수 없는 환자 1명은 대상 환자군에서 제외되었으며 평균혈압이 167 mmHg 이상이거나 83 mmHg 이하인 환자 8명은 나이, 성별, 평균혈압을 짝짓기 한 대조군을 찾을 수 없어 비교-대조군 연구에서 제외하였다. 전체 41명의 환자군에서 8명이 제외되었으므로 선택치우침에서 벗어날 수는 없으나 표본의 크기가 커지면 극복될 수 있을 것으로 생각된다.

나이, 성별, 평균 혈압에 대해 환자군 한 명당 대조군 2명을 짝짓기 하였으나 고혈압의 유병기간에 대해서는 고려하지 않았다. 원발성 알도스테론증은 일반적인 항고혈압치료에도 지속적으로 높은 혈압을 나타내는 반면 본태성 고혈압은 일반적인 항고혈압치료를 잘 조절되어 치료기간이 길어지면 대부분 목표 혈압에 도달한다. 따라서 고혈압의 유병기간은 짝짓기를 시행할 수 없었다. 현재까지 발표된 원발성 알도스테론증과 본태성 고혈압의 고혈압성 합병증을 비교한 연구에서 고혈압의 유병기간을 직접적으로 대응시킨 연구는 없었다.

결론적으로 이번 연구는 한국인에서 원발성 알도스테론증 환자는 본태성 고혈압 환자보다 높은 심혈관계 합병증을 보였고 특히, 뇌경색과 심장 초음파로 진단된 좌심실비대는 혈압과는 독립적으로 원발성 알도스테론증 환자군에서 의미

있게 높은 빈도를 나타냈다. 따라서, 원발성 알도스테론증 환자에서는 혈압의 조절뿐 아니라 표적장기 손상을 예방하는 치료가 병행되어야 하겠으며 표적장기 손상 이전의 조기 진단이 중요하다 하겠다.

요 약

배경: 최근 원발성 알도스테론증은 전체 고혈압의 5~13%를 차지하며 표적 장기 손상 빈도도 적지 않게 나타나는 것으로 보고되고 있다. 이번 연구에서는 원발성 알도스테론증의 표적 장기 손상 빈도를 조사하고 이것을 원발성 고혈압 환자와 비교해 보고자 하였다.

방법: 1986년부터 2005년까지 고려대학교 병원을 방문하여 원발성 알도스테론증을 진단받은 41명의 환자를 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다. 이들 중 33명의 환자와 나이, 성별, 평균 혈압을 짝짓기한 원발성 고혈압 환자 66명을 임상적 특성 및 표적 장기 손상 빈도에 대해 비교하였다. 나이, 성별, 평균 혈압을 짝짓기한 원발성 고혈압 환자를 찾을 수 없는 8명의 원발성 알도스테론증 환자는 비교대상에서 제외되었다.

결과: 허혈성 심질환의 과거력을 가진 환자는 원발성 알도스테론증 환자군에서는 6명, 본태성 고혈압 환자군에서는 7명이었다(18.2% 대 10.6%; odds ratio 1.8; 95% CI 0.6~6.1, $P = 0.22$). 심초음파로 진단된 좌심실비대는 원발성 알도스테론증 환자군에서는 14명, 본태성 고혈압 환자군에서는 27명이었다(93.3% 대 61.4%; OR 8.8; 95% CI 1.06~73.2). 좌심실비대의 정도는 혈장 알도스테론 수치와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다($r = 0.490$). 뇌경색의 과거력을 가진 사람은 원발성 알도스테론증 환자군에서는 6명, 본태성 고혈압 환자군에서는 1명으로 원발성 알도스테론증 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 높은 빈도를 나타내었다(18.2% 대 1.5%; odds ratio 14.4; 95% CI 1.65~127.5). 고혈압성 망막질환이나 신질환도 통계적으로 유의하지는 않았으나 각각의 위험도가 2.0, 2.1로 원발성 알도스테론증 환자군에서 더 높은 빈도를 나타내는 경향성을 보였다.

결론: 원발성 알도스테론증 환자는 본태성 고혈압 환자보다 높은 심혈관계 합병증을 보였으며 특히, 뇌경색과 심장초음파로 진단된 좌심실비대는 혈압과는 독립적으로 원발성 알도스테론증 환자군에서 높은 빈도로 나타났다. 따라서 원발성 알도스테론증 환자에서는 혈압의 조절뿐 아니라 표적 장기 손상을 예방하는 치료가 병행 되어야겠다.

참 고 문 헌

1. Young WF Jr: Minireview: primary aldosteronism

-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144:2208-2213, 2003

2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P: Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40:892-896, 2002
3. Dluhy RG, Williams GH: Aldosterone villain or bystander? *N Eng J Med* 351:8-10, 2004
4. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M and Iida M: Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 19:13-18, 2006
5. Devereux RB, Reichek N: Determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613-618, 1977
6. Kwon SH, Cho YM, Park HK, Park DJ, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK: Hypertensive Complications in Patients with Primary Aldosteronism. *J Kor Soc Endocrinol* 17:95-103, 2002
7. Conn JW: Presidential address. Part I, Painting background. Part II, Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 45:3, 1955
8. Brown CA, Boulton MJ, Blackston JW, Duddleston DN, Shepherd JM, Hicks GS: Hyperaldosteronism: the internist's hypertensive disease. *Am J Med Sci* 324:227-231, 2002
9. Young WF Jr: Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:801-827, 1997
10. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon R, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr: Extensive personal experience: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050, 2004
11. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW: Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1066-1071, 2001
12. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G: Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg* 71:864-869, 2005

13. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45:1243-1248, 2005
14. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H: Vascular complications in Patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest* 18:370-373, 1995
15. Rossi GP, Cesari M, Sacchetto A: LVH in primary aldosteronism. *Hypertension* 30:1297-1298, 1997
16. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC: Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 95:1471-1478, 1997
17. Dorrance AM, Osborn HL, Grekin R, Webb RC: Spironolactone reduces cerebral infarct size and EGF-receptor mRNA in stroke-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281:R944-R950, 2001
18. MacLeod AB, Vasdev S, Smeda JS: The role of blood pressure and aldosterone in the production of hemorrhagic stroke in captopril-treated hypertensive rats. *Stroke* 28:1821-1828, 1997
19. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 33:261-266, 1999
20. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:454-459, 2006