

## 자율신경부전에서의 누운자세고혈압

국민건강보험 일산병원 신경과

조 정 희

### Supine Hypertension in Autonomic Failure

Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

#### ABSTRACT

A dominant clinical manifestation of autonomic failure is orthostatic hypotension. However, about one half of these patients also have supine hypertension. The mechanism and treatment of supine hypertension in autonomic failure is not clarified now. But it is clear that we have to treat this condition as well as orthostatic hypotension, because it can predispose to end-organ damage and cardiovascular morbidity and worsen orthostatic hypotension. We can use non-pharmacologic interventions and drugs for supine hypertension.

(J Pain Auton Disord 2015;4:27-30)

#### KEYWORDS

Hypertension, Orthostatic hypotension

### 서 론

자율신경부전(autonomic failure)은 기립저혈압을 포함한 자율신경기능이상을 보이고 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다.<sup>1</sup> 이 중 알파 시누클레인( $\alpha$ -synuclein)을 함유한 세포내 포함체(intracellular inclusion)가 있는 퇴행병을 알파 시누클레인병( $\alpha$ -synucleinopathies) 혹은 일차자율신경부전(primary autonomic failure)이라 하며 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)과 순수자율신경부전(pure autonomic failure, PAF)이 여기에 속한다.<sup>1,2</sup> 일차자율신경부전의 일반적인 증상은 기립저혈압(orthostatic hypotension), 방광과 장 기능장애, 발기부전으로 기립저혈압이 일상생활에 가장 많은 영향을 준다.

누운자세고혈압(supine hypertension)에 대한 합의된 기준

은 없으나, 여러 연구에서 누운 자세에서 수축기혈압  $\geq 150$  mmHg 또는 이완기혈압  $\geq 90$  mmHg로 정의하였다.<sup>3-5</sup> 일차 자율신경부전 환자의 절반이 누운자세고혈압을 보이고 수축기혈압이 200 mmHg 이상인 경우도 드물지 않다.<sup>6,7</sup> 따라서 본문에서는 자율신경부전 환자에서 나타나는 누운자세고혈압의 기전과 치료에 대해 살펴보고자 한다.

### 본 론

#### 1. 누운자세고혈압의 기전

누운자세고혈압은 fludrocortisone을 포함한 기립저혈압 치료제의 부작용으로 나타날 수 있지만 기립저혈압을 치료하지 않은 환자에서 나타난 경우도 있는데, 새로 고혈압이 발

Received: November 17, 2015 / Revised: December 8, 2015 / Accepted: December 9, 2015

Address for correspondence: Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea

Tel: +82-31-900-3026, Fax: +82-31-900-0343, E-mail: jhcho.neuro@gmail.com

생한 것인지 기준에 있던 본태고혈압이 압력반사(baroreflex)의 완충작용이 소실되어 드러나거나 악화된 것인지는 확실하지 않다.<sup>8</sup>

일차자율신경부전에서 자율신경 병변의 위치에 따라 누운자세고혈압의 기전이 다르다. MSA는 교감신경에 대한 압력반사를 조정하는 중추경로에 이상이 있는 반면, 교감신경의 활성화는 정상이므로 누운 자세에서 혈장의 노르에피네프린의 농도는 정상이거나 약간만 떨어져 있고<sup>9</sup> 심장에 대한 노르아드레날린 신경분포도 정상이다.<sup>10</sup> MSA 환자에서 유지되어 있는 교감신경의 활성화(residual sympathetic tone)이 고혈압에 기여하는 것으로 생각되는데, 교감신경이 과민한 아드레날린수용체(adrenoreceptor)에 작용하여 혈압을 높이고 이에 대한 압력반사 조정이 제대로 이루어지지 않는 것이다.<sup>8</sup> 이는 MSA 환자에서 노르에피네프린의 분비를 증가시키는 α2 아드레날린 수용체 길항제인 yohimbine<sup>11</sup>과 노르에피네프린 재흡수 차단제인 atomoxetine<sup>12</sup>에 대한 혈압 상승 반응이 항진되어 있고 신경절 차단제인 trimethaphan<sup>11</sup>의 적용량에도 현저한 혈압강하 반응을 보이는 것으로 증명된다.

PAF는 압력반사에 관여하는 중추경로는 정상이지만 척수의 중간가쪽기둥(intermediolateral column)에 있는 교감신경로와 신경절이후(postganglionic) 노르아드레날린 섬유가 소실되어 혈장 노르에피네프린이 매우 낮고<sup>9</sup> 심장에서 6-[18F] fluorodopamine 섭취가 떨어진다.<sup>10</sup> PAF에서는 trimethaphan에 의한 혈압강하 반응이 MSA에 비해 현저하게 낮아서 누운자세고혈압의 기전으로 교감신경 활성화 외에 다른 요인이 있을 것으로 생각되고,<sup>11</sup> 증가된 혈관저항이 관여할 것으로 보인다.<sup>13</sup> 혈관수축을 일으키는 요인은 알려져 있지 않다. PAF에서 누운자세고혈압은 혈관내 용적(intravascular volume)이나 심박출량(cardiac output)의 변화로는 설명되지 않는다.<sup>6,14</sup> 또한 PAF 환자에서 혈장 노르에피네프린 및 레닌 활성화는 매우 낮지만 알도스테론은 정상으로<sup>15</sup> 알도스테론이 혈압의 상승에 기여할 것으로 생각된다.<sup>16</sup> 산화질소(nitric oxide)의 결핍은 본태 고혈압의 발생에 기여하는 것으로 생각되지만<sup>17</sup> 누운자세고혈압이 있는 PAF 환자에서 산화질소의 기능은 오히려 증가되어 있다.<sup>18</sup>

자율신경부전 환자에서 혈장 레닌의 활성화가 매우 낮아서 누운자세고혈압의 기전에 레닌-엔지오텐신 경로는 관여하지 않을 것으로 생각되어 왔으나 최근 연구에서 누운자세고혈압이 있는 일차자율신경부전 환자에서 엔지오텐신 II가 증가되어 있고 엔지오텐신수용체 억제제인 losartan이 밤사이 혈압을 효과적으로 낮추어서 엔지오텐신 II가 고혈압의 기전에 관여할 것으로 생각된다.<sup>5</sup>

## 2. 누운자세고혈압의 영향

본태고혈압과 달리 누운자세고혈압의 임상적 유의성에 대한 추적연구는 없다. 다만 단면연구에서 누운자세고혈압이 있는 자율신경부전 환자에서 심혈관 질환과 좌심실비대 및 콩팥손상 같은 표적장기손상(target organ damage)이 발생하고<sup>19,21</sup> 혈압위기(hypertensive crisis) 이후 뇌졸중, 뇌출혈, 유두부종과 심부전 등이 발생한 보고가 있다.<sup>22,23</sup>

누운자세고혈압이 있으면 야간혈압나트륨노 배설(nocturnal pressure natriuresis)이 증가하고 체액이 줄어들어 아침에 기립못견딤(orthostatic intolerance)이 악화되고<sup>24</sup> 기립저혈압 치료제의 사용도 제한된다. 누운자세고혈압의 합병증과 기립저혈압에 미치는 영향을 고려할 때 누운자세고혈압의 치료는 필요하다는 결론에 이른다.

## 3. 누운자세고혈압의 진단

누운자세고혈압은 여러 연구에서 수축기혈압 ≥ 150 mmHg 또는 이완기혈압 ≥ 90 mmHg로 정의하였다.<sup>3,5</sup> 누운자세고혈압은 증상을 유발하지 않고 혈압은 보통 낮아서 측정되므로 발견되지 않는 경우가 많다.<sup>2</sup> 그리고 대부분의 경우 밤새 누운자세고혈압이 유지되지만 일부는 “dipping” 현상으로 혈압이 정상까지 떨어질 수 있으므로<sup>25</sup> 24시간 외래혈압감시(ambulatory blood pressure monitoring)나 야간혈압감시가 유용한 평가도구가 될 수 있다.<sup>26</sup>

## 4. 누운자세고혈압의 치료

본태고혈압의 치료 목표는 표적장기손상과 심혈관 질환(뇌졸중, 신장병, 심장병)을 예방하는 것이다. 그러나 자율신경부전에서 고혈압 치료의 장기적인 효과에 대한 추적 연구는 없어서 치료가 합병증에 미치는 효과는 알 수 없다.

누운자세고혈압에 대한 약물치료는 밤에 기립저혈압을 악화시켜서 낙상의 위험을 증가시킬 수 있으므로 특히 야간노가 있는 환자에서 더 유의해야 한다. 밤에 기립못견딤 증상이 악화되는지 확인하고 환자에게 이동좌변기를 사용하도록 교육한다.<sup>8</sup> 이러한 제한에도 불구하고 누운자세고혈압의 치료는 중요하다. 이는 자율신경기능이 저하되어 기립저혈압이 발생한 노인 본태고혈압 환자에게도 비슷하게 적용된다. 기립저혈압을 악화시킬까 봐 고혈압약을 중단하는 경우가 있는데 이는 잘못된 접근이다. 기립저혈압의 빈도는 잘 조절되는 고혈압보다 조절되지 않는 고혈압을 가

진 노인 환자에서 더 높기 때문이다.<sup>27,28</sup> 더욱이 기립저혈압을 호전시키기 위해 고혈압약을 끊을 때 혈압이노(pressure diuresis)를 촉진하여 기립저혈압을 더 악화시킨다. 그러므로 기립저혈압과 고혈압을 모두 치료하는 것이 원칙이다.

대부분은 밤새 누운자세고혈압이 유지되지만 일부는 “dipping” 현상으로 혈압이 정상까지 떨어질 수 있고<sup>25</sup> 이는 24시간 외래혈압감시나 야간혈압감시를 통해 확인할 수 있다. 이 경우 야간뇨가 심한 환자들에서 실신의 위험이 아주 높기 때문에 예외적으로 고혈압약을 사용하지 않는 것이 바람직하다.<sup>2,8</sup>

누운자세고혈압을 얼마나 적극적으로 치료해야 하는지는 환자의 예후를 고려하여 결정하는 것이 필요하다.<sup>2,8</sup> MSA 환자는 평균수명이 진단 후 약 8년이고 말기에는 기립저혈압이나 누운자세고혈압보다는 신경퇴행 증상이 주를 이루며<sup>29-31</sup> PAF 환자는 예후가 좋고 기대수명이 거의 정상이므로,<sup>32</sup> PAF 환자에서 보다 적극적인 치료를 통해 고혈압의 합병증을 예방하는 것이 더 유익할 수 있다.<sup>2,8</sup>

대부분의 환자에서, 누운자세고혈압은 밤에만 치료하면 된다. 낮에는 눕지 않으면 되고 피곤할 때는 안락의자에 기대어 쉬도록 한다.<sup>2,8</sup> 눕거나 자기 전에는 물을 한꺼번에 많이 마시지 않도록 하고 복대나 압박스타킹 등 기립저혈압의 치료에 사용되는 비약물적 치료를 제거하고 혈압상승제는 복용하지 않는다.<sup>2,33</sup> 취침 전에 스낵이나 가벼운 술로 식후저혈압을 유발시켜서 일시적으로 혈압을 낮출 수 있고<sup>34</sup> 침대머리를 6-9인치 정도 높여서 야간혈압나트륨노 배설을 줄이고 아침 기립못견딤을 줄인다.<sup>24</sup>

그러나 대부분의 환자에서 비약물적 방법은 누운자세고혈압을 치료하기에 충분하지 않아서 약물치료가 필요하다. 언제 고혈압약을 시작해야 하는지에 대한 기준은 없으나 누운자세고혈압이 지속되고 비약물치료로 조절되지 않을 때에 약물치료를 고려하고 취침 전에 고혈압약을 복용하도록 한다.<sup>2</sup>

현재 자율신경부전에서 고혈압의 치료제로 승인된 약물은 없으므로 소규모 임상시험에서 야간 혈압을 낮추는 단기효능을 보이는 약제를 선택하게 된다. 누운자세고혈압의 이상적인 치료는 야간고혈압을 조절하면서 혈압나트륨노 배설을 줄이고 아침 기립저혈압을 개선하는 것이다.<sup>2,8</sup> 그러나 이러한 기준을 모두 충족시키는 약제는 현재까지는 없다. 그리고 자율신경부전에서 압력반사의 소실은 혈압변화에 대한 조절이 상실되어 정상인에서는 거의 영향을 주지 않는 용량의 약물에 대해 과민반응을 보이므로<sup>6,34</sup> 약물의 용량을 신중하게 적정해야 한다.

자율신경부전 환자에서 누운자세고혈압을 효과적으로 감소시킨 약으로는 nitroglycerin patch, sildenafil, short-acting nifedipine, clonidine, losartan, hydralazine, minoxidil 등이 있다. 그러나 nitroglycerin patch 0.05-0.2 mg/h와 sildenafil 25 mg은 혈압나트륨노 배설과 아침 기립못견딤을 줄이지 못하고<sup>3,18</sup> nifedipine 30 mg은 혈압나트륨노 배설을 증가시켜서 오히려 아침 기립못견딤을 악화시킨다.<sup>3</sup> Clonidine 0.1 mg과 losartan 50 mg은 혈압나트륨노 배설을 줄이지만 약물의 잔류효과에 의해서 아침 기립못견딤을 줄이지 못한다.<sup>4,5</sup> 그리고 Hydralazine 50 mg과 minoxidil 2.5 mg은 다른 약에 비해 항고혈압 효과가 덜하다.<sup>3</sup>

현재 자율신경부전 환자에서 엔도텔린(endothelin) 차단제인 BQ123과 엔지오텐신 II 수용체 차단제인 losartan이 누운자세고혈압, 야간혈압나트륨노 배설과 기립저혈압에 미치는 효과에 대한 연구가 진행 중이다.

## 결론

자율신경부전에서 누운자세고혈압의 기전 및 치료가 확립되지 않았으나 누운자세고혈압이 심혈관계 합병증과 표적장기손상을 유발할 수 있고 아침 기립못견딤을 악화시키므로 이를 치료해야 한다. 환자에 따라 예후와 누운자세고혈압의 기전이 다르므로 치료 전략이 다르고, 압력반사의 소실로 인해 치료제의 용량에 과민하게 반응할 수 있으므로 용량을 천천히 적정해야 한다. 향후 누운자세고혈압의 치료가 고혈압으로 인한 합병증을 예방할 수 있는지에 대한 추적연구가 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
2. Shibao C, Okamoto L, Biaggioni I. Pharmacotherapy of autonomic failure. *Pharmacol Ther* 2012;134:279-286.
3. Jordan J, Shannon JR, Pohar B, Paranjape SY, Robertson D, Robertson RM, et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:35-42.
4. Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006;47:522-526.
5. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013;61:701-706.
6. Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension

- and autonomic dysfunction. *Cardiol Clin* 2002;20:291-301, vii.
7. Shannon J, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997;30:1062-1067.
  8. Arnold AC, Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:481-485.
  9. Goldstein DS, Polinsky RJ, Garty M, Robertson D, Brown RT, Biaggioni I, et al. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 1989;26:558-563.
  10. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO 3rd, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696-702.
  11. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000;101:2710-2715.
  12. Shibao C, Raj SR, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, Black BK, et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension* 2007;50:47-53.
  13. Kronenberg MW, Forman MB, Onrot J, Robertson D. Enhanced left ventricular contractility in autonomic failure: assessment using pressure-volume relations. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1334-1342.
  14. Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP, Bravo EL. Idiopathic orthostatic hypotension: circulatory dynamics in chronic autonomic insufficiency. *Am J Cardiol* 1974;34:288-294.
  15. Biaggioni I, Garcia F, Inagami T, Haile V. Hyporeninemic normoaldosteronism in severe autonomic failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:580-586.
  16. Gustafsson F, Azizi M, Bauersachs J, Jaissier F, Rossignol P. Targeting the aldosterone pathway in cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:135-145.
  17. Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:1-6.
  18. Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, Paranjape SY, Farley G, Christman B, et al. Excessive nitric oxide function and blood pressure regulation in patients with autonomic failure. *Hypertension* 2008;51:1531-1536.
  19. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* 2000;355:725-726.
  20. Maule S, Milan A, Grosso T, Veglio F. Left ventricular hypertrophy in patients with autonomic failure. *Am J Hypertens* 2006;19:1049-1054.
  21. Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, Raj SR, Black BK, Davis TL, et al. Renal impairment of pure autonomic failure. *Hypertension* 2009;54:1057-1061.
  22. Sandroni P, Benarroch EE, Wijdicks EF. Caudate hemorrhage as a possible complication of midodrine-induced supine hypertension. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1275.
  23. Bannister R, Iodice V, Vichayanrat E, Mathias CJ. Clinical features and evaluation of the primary chronic autonomic failure disorders. In: Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2002;307-316.
  24. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-145.
  25. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Black BK, Diedrich A, Raj SR, et al. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2009;53:363-369.
  26. Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:952-955.
  27. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:383-389.
  28. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012;30:53-60.
  29. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2002;200:1-10.
  30. Wenning GK, Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy. *J Neurol* 2009;256:1791-1808.
  31. Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:294-296.
  32. Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, Watanabe H, Ito H, Kobayashi R, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:947-952.
  33. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008;7:451-458.
  34. Robertson D, Wade D, Robertson RM. Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunction states. *Am J Cardiol* 1981;48:1048-1052.