

■ 심포지움

당뇨병을 동반한 고혈압의 치료

유 태 우

서울대학교병원 가정의학과

초 록

당뇨병과 고혈압은 비만, 고지혈증과 같이 흔히 병발한다. 당뇨병과 고혈압이 병발할 때에는 심혈관계질환과 사망의 위험성이 4배 이상 높아지게 되어, 더욱 철저한 치료가 요구된다. 고혈압치료제로서 안지오텐신II길항제와 ACE억제제는 다른 종류의 혈압약에 비해 당뇨병의 합병증인 신장병증을 예방할 수 있다. 이에 관한 대규모 임상실험을 소개하고, 일반적인 고혈압 치료지침을 점검한다.

당뇨병과 고혈압

고혈압은 당뇨병 환자들 사이에서 매우 흔하게 나타나는데, 이환율이 비당뇨병 인구의 약 2배에 이르고 있으며, 당뇨병의 발현에 앞서 나타날 수 있다. 고혈압은 특히 신질환의 증거를 가지고 있는 당뇨병 환자들 사이에서 매우 흔하게 나타나는데, 요중 알부민 배설률(UAER)의 증가로 알 수 있다. 미세알부민뇨증은 2형 당뇨병에 있어서 모든 원인에 의한 사망률 및 심혈관계 이환율과 사망률의 강력한 예측인자이다. 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 미세알부민뇨증은 모든 원인에 의한 사망률(2.4) 및 심혈관계 이환율 혹은 사망률(2.0)에 대해 odds ratio를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 미세알부민뇨증의 존재는 죽상중 형성을 유도하는 혈관투과성의 전반적인 결손을 반영한다고 할 수 있다.

고혈압은 당뇨병과 연관된 심혈관질환의 위험성을 더욱 증가시키게 된다. 정상혈압 당뇨병환자에 비해 고혈압환자의 경우 그 위험성이 약 2배 증가되며, 이와 유사하게 당뇨병 환자들은 당뇨병이 없는 환자들

에 비해 심혈관질환의 위험성이 2배 정도 증가된다. 당뇨병과 고혈압이 병발되면 비당뇨병인 정상혈압 인구에 비해 심혈관계 위험성이 4배 정도 증가하게 되는 것이다.

새로 개정된 고혈압과 당뇨병의 진단기준은 각각 표 1, 2와 같다. 여기서 주목해야 할 점은 고혈압, 당뇨병 모두 그 기준을 강화하는 방향으로 개정되어 왔다는 점이다. 혈압과 당뇨조절의 목표는 표 3, 4과 같은데, 마찬가지로 더 강화되었을 뿐만이 아니라 두 질환이 같이 있을 때에는 더 엄격하게 치료를 해야 한다는 점이 중요하다.

고혈압의 자연경과를 보면 대개 20-40대에 간헐적 혈압 상승이 나타나고 이런 상태로 약 10년간 지속된다. 30-50대에 들어서는 지속적 혈압 상승을 보이게 되는데, 이런 상태로 10년간 지속되면 표적장기손상 초래한다. 고혈압에 의한 표적장기손상은 좌심실비대, 협심증/심근경색, 심부전 등의 심장, 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈, 신장 병변, 안저 병변 및 말초혈관질환을 들 수 있다.

표 1. 고혈압의 진단기준 (JNC VI)

	수축기혈압		이완기혈압
적정	<120	and	<80
정상	<130	and	<85
정상상위	130-139	or	85-89
고혈압			
1기	140-159	or	90-99
2기	160-179	or	100-109
3기	≥180	or	≥110

표 2. 당뇨병의 진단기준 (ADA)

1. 당뇨병증세+random PG ≥200, or
2. FPG ≥126, or
3. 2hr PG ≥200 on OGTT
* 다른 날 다시 한번 검사하여 진단
정상: FPG <110, PP2 <140
IFG (Impaired fasting glucose):
110 ≤ FPG < 126
IGT (Impaired glucose tolerance):
140 ≤ PP2 < 200

표 3. 혈압조절의 목표

	SBP	DBP
보통의 경우	<140 mmHg	<90 mmHg
노인환자	<140 mmHg	<90 mmHg
당뇨 단백뇨 < 1g	<130 mmHg	<85 mmHg
단백뇨 > 1g	<125 mmHg	<75 mmHg

표 4. 혈당조절의 목표

		정상	목표	추가치료 필요
Plasma glucose	Fasting	<110	80-120	>140/<80
	Bedtime	<120	100-140	>160/<100
Whole blood	Fasting	<100	90-130	>150/<90
	Bedtime	<110	110-150	>180/<110
HbA1c		<6	<7	>8

PRIME 연구 (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations)

당뇨병 환자들은 종종 고혈압을 합병하게 되며, 당뇨병성 신증의 발생과 진행, 그리고 심혈관질환에 대한 위험성이 매우 높은 상태에 있다. 미세알부민뇨증은 신장과 심장 모두에 대해서 혈관손상의 지표로서, 신장에 대한 당뇨병성 손상의 최초의 임상적 징후이며, 동시에 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 강력한 예측인자다.

PRIME은 초기에서부터 말기에 걸쳐서 당뇨병성 신질환이 진행되고 있는 2형 당뇨병과 고혈압이 병발되어 있는 환자를 대상으로 irbesartan 투여에 따른 이환율과 사망률에 대한 효과를 입증한 연구로, 크게 IRMA 2와 IDNT의 두 가지 임상시험으로 구성되어 있다.

IRMA 2 (Irbesartan in patients with type 2

diabetes and MicroAlbuminuria)

IRMA 2는 2형 당뇨병성 신질환의 초기상태 (정상적인 신기능 및 미세알부민뇨증)에 있는 고혈압환자를 대상으로 전신혈압의 감소효과와 상관없이 당뇨병성 신증으로의 진행을 예방하거나 지연시키는데 있어서 angiotensin II 수용체 길항제인 irbesartan의 신장 보호 효과를 평가한 연구이다. 신기능이 정상이면서 미세알부민뇨증과 2형 당뇨병을 가지고 있는 고혈압 환자 590명을 대상으로 1일 150 mg 혹은 300 mg의 irbesartan을 투여하는 무작위 이중맹검 위약대조 임상연구로서 2년 동안 추적조사가 시행되었다. Irbesartan 치료는 처음에 75 mg으로 시작했으며, 내약성이 있는 한 각각 150 혹은 300 mg까지 용량을 증가시켰다.

1차 종료점 (primary endpoint)은 당뇨병성 신증이 최초로 나타날 때까지 걸리는 시간, 즉 명백한 단백뇨 (하룻밤동안 채집한 표본의 요중 알부민배설률이

분당 200 μg 이상이거나 치료전 수준에 비해 최소한 30% 이상 증가되는 알부민뇨)가 발생할 때까지의 시간이다. 이는 현성 당뇨병성 신증 (overt diabetic nephropathy)으로 진행되는 것을 예방하거나 지연시키는지의 여부를 검토하는 것이 주된 목적이다. 2차 종료점 (secondary endpoint)은 하룻밤동안 채집한 표본의 요중 알부민 배설률의 변화, 정상 알부민뇨로의 복귀, 그리고 크레아티닌청소율의 변화 등이 포함되어 있다. 치료개시 시점에서 세 군 사이의 인구통계학적, 임상적 혹은 생화학적 특성은 거의 유사했으며, 환자의 2/3 가량은 남성이었다. 평균 연령은 58세, 평균 혈압은 153/90 mmHg였으며, 혈청 크레아티닌 1 mg/dL 및 낮은 수준의 미세알부민뇨증을 가지고 있는 당뇨병성 신증의 초기상태에 있었고, 당뇨병의 지속기간은 평균 10년 정도이었다.

목표 혈압치는 135/85 mmHg 이하이었으며, 이 목표치를 유지하기 위해 필요하다면 ACE억제제, angiotensin II 수용체 길항제, dihydropyridine계 칼슘길항제를 제외한 다른 항고혈압제 (이노제, 베타차단제, non-DHP계 칼슘길항제 등)를 병용하였다.

그 결과 1차 종료점인 당뇨병성 신질환으로 발전된 비율이 위약군의 14.9% (201명중 30명)에 비해 irbesartan 150 mg 투여군은 9.7% (195명중 19명), 그리고 irbesartan 300 mg 투여군의 경우 5.2% (194명중 10명)를 나타냄으로써 irbesartan 300 mg 투여군에서 위약군에 비해 당뇨병성 신증으로의 진행위험도를 70%나 감소시킨 것으로 나타났다. 또한 2차 종료점의 경우 2년후 임상종료 시점에서 요중 알부민배설률이 유의하게 감소했으며, 미세알부민뇨증이 정상 범위 ($<20 \mu\text{g}/\text{분}$ 혹은 $<30 \text{ mg}/\text{일}$)로 회복된 비율 역시 대조군의 21%에 비해 irbesartan 300 mg 투여군에서 34%로 훨씬 높게 나타났다. 혈압은 위약군에서 144/83 mmHg, irbesartan 150 mg 투여군에서 143/83 mmHg, irbesartan 300 mg 투여군에서 141/83 mmHg로 각 투여군 간에 거의 비슷하게 유지되었는데, 이는 irbesartan의 신장보호효과가 단지 강압작용에 의존하는 것이 아니라 이 약물 자체의 작용, 즉 수용체에서 안지오텐신 II의 효과를 차단하는데 기인하는 것이라는 사실을 시사하고 있다.

이 연구에서는 또한 irbesartan 투여군에서 위약군에 비해 심각한 부작용의 발현률과 부작용으로 인한

투약 중단률이 각각 15.4% 대 22.8% 및 14.9% 대 18.9%로서 유의하게 낮은 것이 확인됨으로써 irbesartan의 내약성이 우수하다는 사실이 입증되었다.

IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)

IDNT는 전신혈압에 대한 효과와 상관없이 보다 말기의 당뇨병성 신질환이 있는 2형 당뇨병을 가지고 있는 고혈압 환자에게 있어서 신질환의 진행속도, 전체 사망률 및 심혈관계 이환율을 감소시키는데 있어서 칼슘길항제 amlodipine 및 대조군과 비교하여 angiotensin II 수용체 길항제 irbesartan의 보호효과를 측정하기 위한 연구이다.

2형 당뇨병으로 인한 신증을 가진 30-70세의 고혈압 환자 1,715명을 irbesartan (1일 300 mg), amlodipine (1일 10 mg) 혹은 위약군으로 무작위 할당하고 평균 2.6년 (최소 2년) 간 추적관찰을 시행하였다. Irbesartan 치료는 75 mg으로 시작하여 내약성이 있는 한 300 mg까지 증량했으며, amlodipine 치료는 2.5 mg으로 시작하여 내약성이 있는 한 10 mg까지 증량하였다.

1차 종료점은 혈청 크레아티닌 농도가 치료전 (기저치)의 2배로 되거나, End Stage Renal Disease의 발생 혹은 모든 원인에 의한 사망 등의 합으로 하였다. 혈청 크레아티닌이 2배로 된다는 것은 신기능이 50% 정도 감소한다는 것이며, ESRD의 발생이란 투석이나 신장이식이 필요한 상황이 되거나 혈청 크레아티닌이 6 mg/dL 이상이 되는 상태를 의미한다. 따라서 IDNT의 1차 종료점은 신질환이 더 이상 진행되는 것을 막아줄 수 있는지의 여부를 판단하기 위한 것이다. 부수적으로 심혈관계의 2차 종료점, 즉 치명적 혹은 비치명적 심혈관사건 (심혈관질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 심부전증으로 인한 병원입원, 뇌혈관 질환으로 인한 영구적인 신경손상 및 발목 상부의 절단 등)의 복합적인 상황에 도달하는 시간에 대해서도 비교하였다. 치료개시 시점에서 세 군 사이의 인구통계학적, 임상적 혹은 실험실적 특성은 대조군에 배정된 여성의 비율이 약간 낮은 것을 제외하고는 모두 비슷하였다. 평균 연령은 59세였고, 2/3는 남성이었으며, 평균 15년 가량 2형 당뇨병을 가지고 있었다. 혈압은 평균 159/87 mmHg 이었다. 목표 혈압치는

유태우: 당뇨병을 동반한 고혈압의 치료

표 5. 고혈압 치료지침 (JNC VI)

	위험군 A	위험군 B	위험군 C
혈압	위험요인 없고 표적장기손상 없음	당뇨 외 1 개 이상 위험요 인 있고 표적장기손상 없음	당뇨 또는 표적장기손상 있음
높은 정상	생활습관 개선	생활습관 개선	약물치료
고혈압 1기	생활습관 개선 (12개월까지)	생활습관 개선 (6개월까지)	약물치료
고혈압 2-3기	약물치료	약물치료	약물치료

표 6. 항고혈압제 선택 (WHO/ISH)

약제종류	적극적 적응	적응가능	상대금지	절대금지
이노제	심부전 노인	당뇨병	지질대사이상 성기능 활발한 남자	통풍
베타차단제	협심증 심근경색후 빈맥성 부정맥	심부전 임신 당뇨병	지질대사 이상 신체활동이 많은 자 말초혈관질환	천식 COPD 2~3도방실차단
ACE억제제 및 AII길항제	좌심실기능장애 심근경색후 당뇨성 신병증			임신 고K혈증 양측신동맥협착
칼슘길항제	협심증	말초혈관질환	울혈성 심부전 (diltiazem, verapamil)	2~3도방실차단 (diltiazem, verapamil)
알파차단제	전립선 비대증	내당능 이상 지질대사이상	기립성 저혈압	

135/85 mmHg 이하이었으며, 이 목표치를 유지하기 위해 필요하다면 ACE억제제, angiotensin II 수용체 길항제, 칼슘길항제를 제외한 다른 항고혈압제(이노제, 베타차단제, 알파차단제 등)를 병용하였다.

Irbesartan 투여군의 경우 혈청 크레아티닌이 2배로 되거나 ESRD의 발생 혹은 사망이라고 하는 1차 종료점의 위험성이 위약군 및 amlodipine군에 비해 각각 20% 및 23% 낮았으며, 더욱이 ESRD의 진행에 대해서는 혈청 크레아티닌 농도가 2배로 되는 위험성이 위약군 및 amlodipine군에 비해 각각 33% 및 37% 낮아져 그 차이가 더욱 현저하였다. 대조군과 amlodipine군이 복합적인 1차 종료점 혹은 혈청 크레아티닌이 2배로 될 위험성이나 ESRD의 발생 위험성에 있어서 유의한 차이가 없었기 때문에 이 두 가지 non-RAS 차단제를 병합시킨 경우와 irbesartan을 비교해 보았다. Irbesartan은 이들 병합군에 비해 ESRD의 위험성을 23% 유의하게 감소시킨 것으로 나타났

다 (p=0.04). 각 투여군의 치료개시 후 혈압은 irbesartan 140/77 mmHg, amlodipine 141/77 mmHg 및 대조군 144/80 mmHg로 투여군 사이의 혈압에는 유의한 차이가 발견되지 않아 혈압강하 효과와는 무관하게 이러한 신장보호효과를 나타내는 것으로 시사되었다.

사망 혹은 심혈관계 2차 종료점에 있어서 유의한 차이는 없었다. 따라서 irbesartan은 amlodipine, 이노제 및 베타차단제를 포함해서 흔히 사용되는 다른 항고혈압제에서 보이는 것과 유사한 심혈관계 보호효과를 제공해 준다고 볼 수 있다. Irbesartan군의 환자들은 대조군에 비해 병원 입원을 필요로 하는 울혈성심부전의 위험성을 23% 감소시켰으며, amlodipine군에 비해서는 심부전에 대해 37%의 유의한 상대위험도 감소를 나타냈습니다. 부작용 측면에서도 각 투여군 간에 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 대조군의 1례에서 혈청 크레아티닌의 급격한 조기 상승이 발생

유대우: 당뇨병을 동반한 고혈압의 치료

표 7. 처방할 수 있는 ACE억제제

일반명	상품명	제약회사	용량 (mg)	제형/수가
Benazepril	시바센	바이엘코리아	10-40 qd	10 mg 687원
Captopril	카포텐	한국BMS	12.5-50 bid	12.5 mg, 25 mg 30원
	카프릴	보령		12.5 mg, 25 mg, 50 mg
Delapril	케다프릴	한일	15-120 qd	15 mg
Enalapril	레니텍	중외	2.5-20 qd/bid	5 mg 445원, 10 mg
Fosinopril	모노프릴	한국 BMS	5-20 qd/bid	10 mg 690원, 20 mg
Lisinopril	프리니빌	중외	5-20 qd/bid	10 mg 540원
	제스트릴	현대		
Perindopril	아서틸	한국세프비에	4-8 qd/bid	4 mg 710원
Quinapril	아큐프릴	파마시아	5-40 qd/bid	10 mg
Ramipril	트리테이스	한독/아벤티스파마	1.25-10 qd/bid	2.5 mg 510원, 5 mg

표 8. 처방할 수 있는 AII 수용체 길항제

일반명	상품명	제약회사	용량 (mg)	제형/수가
Candesartan cilexetil	아타칸	아스트라제네카	8-32 qd	8 mg 709원, 16 mg
Irbesartan	아프로벨	사노피신데라보	150-300 qd	150 mg 881원
Irbesartan 150 mg + HCZ 12.5 mg	코아프로벨	사노피신데라보	1-2t qd	
Losartan	코자	MSD	50-100 qd	50 mg 806원
Losartan 50 mg + HCZ 12.5 mg	하이자	MSD	1-2t qd	808원
Telmisartan	미카르디스	한국베링거	40-80 qd	40 mg, 80 mg
Valsartan	디오반	중외/노바티스	80-320 qd	80 mg 1,018원

했는데, 양측성 신동맥 협착일 가능성을 시사하고 있다. 시험약의 투여증지를 요하는 과칼륨혈증은 드물었으며, 전체적으로 23%의 환자들이 1차 종료점에 도달하기 전에 투여를 중지했다. 최소한 하나의 심각한 부작용 (serious adverse event; SAE)을 경험한 환자의 비율은 각 치료군 사이에 유의한 차이가 없었으나, irbesartan군에서 대조군이나 amlodipine군에 비해 유의하게 낮은 SAE (약물투여 1,000일당 2.0명) 발현률을 보였다. 따라서 irbesartan 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수하다고 말할 수 있다.

고혈압의 치료지침

1997년 다시 개정된 고혈압의 치료지침은 표 5와 같다. 당뇨 또는 표적장기에 손상이 있는 환자는 높

은 정상의 혈압(수축기 130-139, 또는 이완기 85-89)이라고 하더라도 처음부터 약물치료를 할 것을 권한다. 당뇨 외 1 개 이상 위험요인 있고 표적장기손상 없을 때에는 6개월까지의 생활습관개선을 시도해 보고, 위험요인이 없고 표적장기손상이 없을 때에는 12개월까지 시도해 볼 것을 권장하고 있다.

생활습관 개선은 금연, 금주 또는 절주, 체중조절, 운동, 염분섭취제한 및 스트레스조절을 의미한다. 금연은 고혈압과는 간접관계이지만, 심혈관질환의 주요 위험요인이고, 절주 시는 일일 알코올로 30 ml 이내 이어야 한다. 금주 시 수일간은 승압효과가 있기 때문에 주의를 요한다. 적정체중을 유지하는 체중조절이 필요하고, 매일 산소성 운동을 하면 평균 10 mmHg가 감소한다. 염분섭취의 제한은 일일 6 gm/d 이하로 줄이면 5-10 mmHg 정도 감소한다. 스트레스

유태우: 당뇨병을 동반한 고혈압의 치료

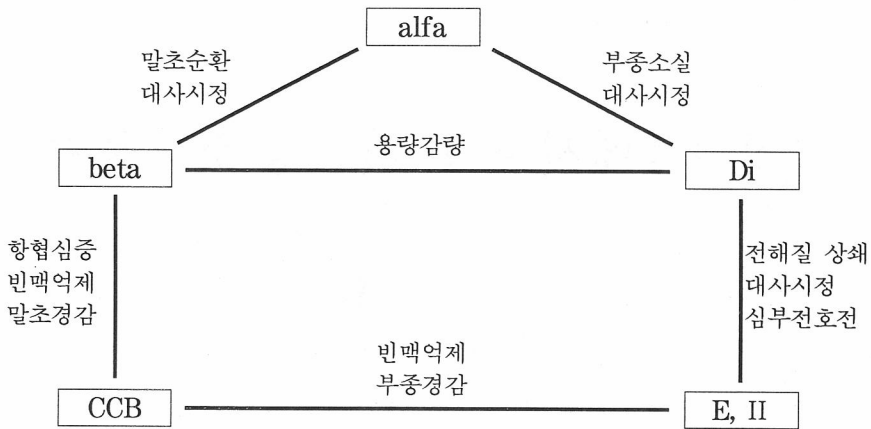


그림 1. 병합요법의 방법

표 9. 병합요법의 금기와 주의

금기	주의
비 DPH칼슘길항제 + 베타차단제: 서맥 ACEI + K보존 이뇨제: 고K혈증	CCB-Di : 과도한 강압 Beta-ACEI : 기관지자극 Alfa-CCB : 기립성 저혈압 Alfa-ACEI : 과도한 강압

조절도 혈압을 낮출 수 있는 중요한 요소이다.

고혈압 약물치료의 대강을 보면, 5가지 종류의 약제 중 하나를 적응과 금기에 따라 선택하는데, 최소 용량으로 시작, 부작용이 없는 한 증량을 한다. 한 종류의 약에 듣지 않으면 다른 종류의 약제를 선택한다. 증량을 하는 것도 한 방법이고 2가지 이상의 약제를 적은 용량으로 병합요법하는 것도 방법이 된다. 적응증과 금기에 따른 항고혈압제의 선택방법은 표 6과 같다. 당뇨병을 동반한 고혈압에서는 일차적인 선택이 ACE억제제와 AII길항제이기 때문에 표 7, 8에서 국내에서 처방할 수 있는 약제를 정리하였다.

약물의 병합요법에 대해서는 그림 1과 표 9를 참고하면 된다. Verapamil, diltiazem같은 비dihydropyridine계 칼슘길항제와 베타차단제는 서맥을 초래할 수 있기 때문에, ACE억제제와 칼륨보전이뇨제는 고칼륨혈증을 일으킬 수 있기 때문에 금기이다.

그림 1에서 선으로 연결되지 않는 약제끼리의 병합은 표와 같은 문제가 있기 때문에 하지 않는 것이 좋다. 혈압이 1년 이상 효과적으로 조절이 된 경우 약

물의 감량을 서서히 단계적으로 하는 Step-down therapy를 고려할 수 있는데, 사전에 생활습관 조절이 필수이고, 다시 혈압이 상승할 수 있으므로 주기적 추적 관찰이 필요하다.

참고 문헌

1. 세계보건기구/국제고혈압학회. 고혈압 치료지침. Hypertension 1999;5:47-88.
2. Joint National Committee on Detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the sixth report (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157:2413-46.
3. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. JAMA; 2000;283(24):3177-9.
4. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors the best treatment for hypertension in type 2 diabetes? Cur opinion in Nephrol and Hypertn ; 2000;9(2):173-9.