

기타 내분비 질환에 의한 고혈압

한양대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

김 동 선

Secondary Hypertension Caused by Endocrine Disorders Except Primary Aldosteronism and Pheochromocytoma

Dong Sun Kim

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea*

Secondary hypertension can account for 15% of hypertension cases. The causes of secondary hypertension mostly come from renal diseases, such as renal parenchymal or renovascular disease, and endocrine diseases. The importance of diagnosing secondary hypertension lies in the fact that it may convert an incurable disease into a potentially curable disease. Even if the underlying disease may not be curable, being able to offer disease specific treatments may often make blood pressure control much easier. The causes of endocrine hypertension include primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing’s syndrome, acromegaly, hyper- or hypothyroidism, hyperparathyroidism and other mineralocorticoid hypertension (e.g. apparent mineralocorticoid excess syndrome, Liddle’s syndrome). Primary aldosteronism, pheochromocytoma, and Cushing’s syndrome are among the common causes of endocrine hypertension. The first step in evaluating a patient with suspected endocrine-related hypertension is to exclude other secondary causes, particularly renal disorders. An accurate diagnosis of endocrine hypertension provides the clinician a unique treatment opportunity. This topic review will summarize rare causes of endocrine hypertension except primary aldosteronism and pheochromocytoma. (Korean J Med 2012;82:411-416)

Keywords: Hypertension; Endocrine; Cushing’s syndrome; Mineralocorticoids

서 론

이차 고혈압은 전체 고혈압 환자의 약 15% 정도이다. 이차 고혈압의 원인은 크게 신장 질환과 내분비 질환으로 나눌 수 있다. 약 14개의 내분비 질환에서 고혈압이 유발되며, 이

질환들은 표 1에 기술되어 있다[1]. 이 중에서 내분비 고혈압의 흔한 원인은 원발알도스테론증, 크롬친화세포종, 쿠싱증후군이다. 본 논고에서는 내분비 고혈압의 흔한 원인인 원발알도스테론증과 크롬친화세포종을 제외한 나머지 내분비 질환에 대해서 요약 기술하였다.

Correspondence to Dong Sun Kim, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8328, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: dongsun@hanyang.ac.kr

Table 1. Endocrine causes of hypertension

Adrenal-dependent causes
Pheochromocytoma
Primary aldosteronism
Hyperdeoxycorticosteronism
Congenital adrenal hyperplasia
11 β -hydroxylase deficiency
17 α -hydroxylase deficiency
Deoxycorticosterone-producing tumor
Primary cortisol resistance
Cushing's syndrome
AME/11 β -HSD deficiency
Genetic
Type 1 AME
Acquired
Licorice or carbenoxolone ingestion (type 1 AME)
Cushing's syndrome (type 2 AME)
Thyroid-dependent causes
Hypothyroidism
Hyperthyroidism
Parathyroid-dependent causes
Hyperparathyroidism
Pituitary-dependent causes
Acromegaly
Cushing's syndrome

AME, apparent mineralocorticoid excess; HSD, hydroxysteroid dehydrogenase.

본 론

부신결절 질환에 의한 고혈압

고혈압과 함께 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 나타내는 원인 질환은 원발알도스테론증이 가장 흔한데, 혈장 알도스테론 농도는 증가하고 혈장 레닌 활성도는 낮다. 한편 혈장 알도스테론 농도와 혈장 레닌 활성도가 낮으면서 이러한 상태를 일으킬 수 있는 질환들이 있는데 이에 대한 원인으로는 Liddle 증후군, 불현성 광물부신결절호르몬 과잉 증후군 (apparent mineralocorticoid excess syndrome), 쿠싱증후군 등을 고려하여야 한다[2]. 이에 해당하는 질환은 표 2에 기술되어 있다[1].

Hyperdeoxycorticosteronism

선천성 부신 증식증(congenital adrenal hyperplasia)

선천성 부신 증식증은 부신의 스테로이드 생산 과정에서

Table 2. Adrenocortical causes of hypertension with low renin and low aldosterone

Hyperdeoxycorticosteronism
Congenital adrenal hyperplasia
11 β -hydroxylase deficiency
17 α -hydroxylase deficiency
Deoxycorticosterone-producing tumor
Primary cortisol resistance
Apparent mineralocorticoid excess (AME)/11-HSD deficiency
Genetic
Type 1 AME
Acquired
Licorice or carbenoxolone ingestion (type 1 AME)
Cushing's syndrome (type 2 AME)
Cushing's syndrome
Exogenous glucocorticoid administration-most common cause
Endogenous
ACTH-dependent-85% of cases
Pituitary
Ectopic
ACTH-independent-15% of cases
Unilateral adrenal disease (adenoma or carcinoma)
Bilateral adrenal disease
Massive macronodular hyperplasia (rare)
Primary pigmented nodular adrenal disease (rare)

ACTH, corticotrophin; HSD, hydroxysteroid dehydrogenase.

효소 결핍으로 발생하며, 결과적으로 코티솔 분비가 부족해진다[3]. 시상하부와 뇌하수체에 대한 코티솔의 저해피드백 (inhibitory feedback) 부족으로 부신결절자극호르몬은 계속 분비되고, 이로 인하여 결핍된 효소에 의해 생성되어야 하는 물질 전의 전구물질인 코티솔 전구체가 증가된다. 11 β -수산화효소 혹은 17 α -수산화효소의 부족은 광물부신결절호르몬인 11-deoxycorticosterone (DOC)의 분비과다로 고혈압과 저칼륨혈증을 유발한다. 또 순환되는 DOC의 증가에 의한 광물부신결절호르몬 효과로 혈장 레닌 활성도와 알도스테론 분비가 감소된다. 이러한 효소 결핍은 보통염색체열성으로 유전되며 일반적으로 소아기에 진단된다. 그러나 부분적인 효소 결핍은 성인 때 고혈압을 발생시키는 것으로 알려져 있다.

11 β -수산화효소 결핍: 전체 선천성 부신 증식증 환자 중 약 5%가 11 β -수산화효소 결핍에 의해서 발생된다[3]. 11 β -수산화효소 정보를 담고 있는 유전자인 CYP11B1에서 40개 이상의 돌연변이가 발견되었다[4]. DOC에서 코르티코스테론으로의 전환 장애는 DOC와 11-데옥시코티솔의 수치를 상

승시키고 이러한 기질(substrate)의 덩이효과(mass effect)는 부신 남성호르몬 수치를 상승시킨다. 소녀에서는 고혈압, 저칼륨혈증, 여드름, 남성형털과다증, 남성화로 나타나고 소년에서는 위성조숙증으로 나타난다. 전체 환자의 약 2/3에서 경증에서 중증도의 고혈압을 가지고 있다. DOC, 11-데옥시코티솔, 부신 남성호르몬 수치의 뚜렷한 증가를 통해서 확진할 수 있으며, 글루코코르티코이드 치료는 스테로이드 이상과 고혈압을 정상화시킬 수 있다.

17 α -수산화효소 결핍: 이는 선천성 부신 증식증의 드문 원인으로 17 α -수산화효소는 코티솔과 성호르몬 합성에 반드시 필요하며, 이 효소의 결핍은 코티솔과 성호르몬 생산을 감소시킨다. 유전적으로 46, XY인 남성은 거짓남녀중간몸증이나 여성 표현형을 보이며, 유전적으로 46,XX인 여성에서는 원발성 무월경증을 보인다. 그래서 이러한 형태의 선천성 부신 증식증 환자는 사춘기 이전에는 병을 인식하지 못한다. 생화학적 소견으로 낮은 농도의 혈장 부신 남성호르몬, 17 α -hydroxyprogesterone, 알도스테론, 코티솔을 보인다. DOC, 코르티코스테론, 18-hydroxycorticosterone의 혈장 농도는 증가되고 혈장 레닌 활성도는 억제된다. 11 β -수산화효소 결핍에서와 같이 글루코코르티코이드 치료는 스테로이드 이상과 고혈압을 정상화시킬 수 있다.

Deoxycorticosterone 생산 증양

부신의 DOC 생산 증양은 일반적으로 크고 악성이다[5]. 이들 증양 중 일부에서는 DOC 외에 남성호르몬과 에스트로젠을 분비하는데 이로 인하여 여성에서는 남성화, 남성에서는 여성화가 일어날 수 있다. 높은 수치의 혈장 DOC 혹은 소변 tetrahydrodeoxycorticosterone, 그리고 컴퓨터단층촬영에서 큰 부신 증양이 보이면 확진한다. 이러한 환자에서 알도스테론 분비는 억제되어 있다. 수술로 완벽히 제거하는 것이 최선의 치료이다.

원발성 코티솔 저항(primary cortisol resistance)

드문 가족성 증후군인 원발성 코티솔 저항(혹은 글루코코르티코이드 저항) 환자에서는 쿠싱증후군의 증거 없이 코티솔 분비 증가와 혈장 코티솔 농도 증가가 있다[6]. 이 증후군은 저칼륨혈성 알칼리증, 고혈압, DOC의 혈장 농도 증가, 부신 남성호르몬 분비 증가를 특징으로 한다. 고혈압과 저칼륨혈증은 아마도 과도한 DOC 효과와 11 β -hydroxysteroid

dehydrogenase type 2 (HSD11B2) 활성도를 압도하는 코티솔의 높은 생산 속도에 의한 코티솔과 광물부신결질호르몬 수용체의 결합 증가에 의한 효과의 결합으로 발생하는 것으로 여겨진다. 원발성 코티솔 저항은 글루코코르티코이드 수용체와 스테로이드-수용체 복합체의 결손에 의해서 발생한다. 치료는 광물부신결질호르몬 수용체 길항제를 이용하여 광물부신결질호르몬 수용체를 차단하거나 텍사메타손을 이용하여 부신결질자극호르몬의 분비를 억제하는 것이다.

불현성 광물부신결질호르몬 과잉 증후군

불현성 광물부신결질호르몬 과잉 증후군은 정상적으로 신장에서 코티솔을 코티손으로 전환하여 불활성화시키는 미세소체 효소인 HSD11B2의 활성에 장애가 생겨서 발생한다. 코티솔은 강력한 광물부신결질호르몬으로 HSD11B2가 결핍되면 높은 수치의 코티솔이 신장에 축적된다[7]. HSD11B2는 정상적으로 글루코코르티코이드를 비활성의 11-keto 화합물인 코티손으로 전환하여 비선택적인 광물부신결질호르몬 수용체와 결합하는 것을 막는다. 불현성 광물부신결질호르몬 과잉 증후군에서 코티손에 대한 코티솔의 비는 정상치의 10 배 이상으로 증가하며 이는 HSD11B2의 감소된 활성도를 반영한다[7].

감소된 HSD11B2 활성도는 유전성일 수 있으나, 감초 뿌리(감초추출물) 활성 성분인 글리시리진산과 일부 씹는 담배에 의한 효소 활성의 약리학적 억제에 의해서도 발생한다. 선천성인 경우는 드문데 보통염색체열성 질환으로 발생하며 전 세계적으로 지금까지 환자 수가 50명 미만인 것으로 밝혀져 있다. 어린이에서는 저체중 출생, 성장 부진, 고혈압, 다뇨와 다음증, 성장 장애를 보인다[4]. 불현성 광물부신결질호르몬 과잉 환자의 임상 표현형은 고혈압, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 낮은 혈장 레닌 활성도, 낮은 혈장 알도스테론 농도, 정상 혈장 코티솔 수치이다. 24시간 소변 검사에서 비정상적인 코티솔-코티손 비가 있으면 확진할 수 있다. 치료 방법에는 광물부신결질호르몬 수용체 길항제를 이용한 광물부신결질호르몬 수용체 차단이나 텍사메타손으로 내인성의 코티솔 분비를 억제하는 것이 있다.

쿠싱증후군 환자에서 흔히 보이는 이소성 부신결질자극호르몬 분비에 의한 광물부신결질호르몬 과잉은 HSD11B2 활성을 압도하는 높은 속도의 코티솔 생산과 관련이 있다. 중증의 부신결질자극호르몬 의존성의 쿠싱증후군에서는

DOC 수치가 증가되어 있으며 이는 고혈압과 저칼륨혈증 발생에 기여한다.

Liddle 증후군

1963년 Liddle은 고혈압, 저칼륨혈증, 그리고 이에 부적당한 칼륨노를 가진 원발알도스테론증과 비슷해 보이는 보통 염색체우성 신장 질환에 대해서 기술하였다[8]. 그러나 Liddle 증후군을 가진 환자에서 혈장 알도스테론 농도와 혈장 레닌 활성도는 매우 낮았으며, 그로 인해 가성알도스테론증이라고 명명하였다. Liddle 증후군은 amiloride에 민감한 상피 나트륨 통로의 β 혹은 γ 소단위(subunit)의 돌연변이에 의해서 발생한다[4]. 이로 인하여 상피 나트륨 통로의 활성 강화, 나트륨 재흡수 증가, 칼륨 소실, 고혈압, 저칼륨혈증이 생긴다. 임상적으로 유전자 검사가 가능하다. 가성알도스테론증의 고혈압과 저칼륨혈증을 치료하는데 가장 효과적인 약제는 amiloride와 triamterene이다. 그러나 spironolactone은 이러한 환자에서 효과적이지 않다. Amiloride와 triamterene에 좋은 임상 반응을 보이거나 spironolactone과 텍사메타손에는 반응에는 반응을 보이지 않으며 24시간 소변 검사에서 정상 코티손/코티솔 비를 보이는 것으로 불현성 광물부신결절호르몬 과잉과 쉽게 구별할 수 있다.

쿠싱증후군

쿠싱증후군 환자의 75-80%에서 고혈압이 발생한다[9,10]. 고혈압이 발생하는 기전은 DOC 생산 증가, 에피네프린, 엔지오텐신 II와 같은 내인성 혈관수축제에 대한 승압제 민감도 증가, 심장박출량 증가, 간에서의 엔지오텐신노제 생산 증가에 의한 레닌-엔지오텐신-알도스테론계의 활성화, 코티솔 불활성화 과부하(cortisol inactivation overload)에 의한 광물부신결절호르몬 수용체의 자극이다. 과도한 글루코코르티코이드의 원인은 외인성이거나 내인성일 수 있다. 내인성 쿠싱증후군에서는 광물부신결절호르몬의 생산은 정상으로 알도스테론과 레닌 수치는 일반적으로 정상이고 DOC 수치는 정상이거나 약간 증가된다. 부신암종의 경우에 DOC와 알도스테론이 증가한다.

내인성 코티솔 과다를 알기 위한 검사에는 심야 타액 코티솔 수치 측정(midnight salivary cortisol measurement), 하룻밤 1 mg 텍사메타손 억제검사(1-mg overnight dexamethasone suppression test), 그리고 24시간 소변에서 유리 코티솔 측정이 있다.

쿠싱증후군과 연관된 고혈압은 수술적 치료를 시행하기 전까지 적절한 약물 치료가 필요하다. 원발알도스테론증 치료에 사용되는 용량의 광물부신결절호르몬 수용체 길항제는 저칼륨혈증을 교정하는데 효과적이다. 혈압을 최적화시키기 위해서 thiazide 이노제를 추가할 수 있다. 고코르티솔증과 연관된 고혈압은 일반적으로수술적 치료 후 수주가 경과하면 사라지게 되며, 항고혈압 약제는 점점 줄여나가다가 끊어야 한다.

갑상선 기능이상

갑상선항진증

과도한 체내의 갑상선 호르몬이 말초 조직의 갑상선 호르몬 수용체와 상호 작용을 하면 대사 작용과 체내의 카테콜아민에 대한 감수성이 증가하게 된다. 갑상선항진이 있는 환자들은 일반적으로 빈맥, 높은 심장박출량, 일회박출량 증가, 말초 혈관 저항 감소, 그리고 수축기 혈압 증가 소견을 보인다[11]. 고혈압과 갑상선항진증을 가진 환자의 초기 관리에서 고혈압, 빈맥, 그리고 떨림을 치료하기 위해서 β -아드레날린 차단제를 사용한다. 갑상선항진증의 치료는 원인에 따라서 달라진다.

갑상선저하증

갑상선저하 환자에서 고혈압 특이 이완기 고혈압의 빈도는 3배 정도 증가하며 전체 인구에서 발생하는 이완기 고혈압 환자의 1%가 갑상선저하증과 연관되어 있다[12]. 혈압이 상승되는 기전은 전신 혈관 저항 증가와 세포외액의 양이 늘어나기 때문이다. 갑상선 호르몬 부족에 대한 치료는 대부분 환자에서 혈압을 낮추며 그중 1/3에서는 혈압이 정상화된다. 갑상선저하증의 최우선 치료는 합성 레보티록신 투여이다.

원발성 부갑상선항진증

고칼슘혈증은 고혈압의 빈도 증가와 연관된다. 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인은 원발성 부갑상선항진증이다. 원발성 부갑상선항진증 환자에서 고혈압의 빈도는 10%에서부터 60%까지 다양하다[13]. 원발성 부갑상선항진증 환자의 대부분은 증상이 없으며, 발현되는 증상 대부분은 다뇨와 다음증, 변비, 골다공증, 신장 결석증, 소화성 궤양 질환, 고혈압 등으로 만성 고칼슘혈증의 부작용이다. 증가된 부갑상선 호르몬 혹은 칼슘 수치와 직접적인 연관 관계가 없기 때문에

고혈압의 기전은 불분명하다. 부갑상선항진증과 연관된 고혈압은 고칼슘혈증에 의한 신장 기능 장애로도 발생할 수 있으며, 다발성내분비샘종양 2형의 한 부분(크롬친화세포종)으로 발생할 수도 있다. 부갑상선항진증의 치료는 수술이다. 성공적인 부갑상샘 절제 후에 고혈압은 정상화되거나 지속될 수 있다[14].

말단비대증

성장호르몬을 생성하는 뇌하수체 종양에 의한 만성적인 성장호르몬 과다는 말단비대증이라는 임상증후군을 일으킨다. 성장호르몬의 만성적인 과다에 의한 증상으로 말단과 연조직의 과다 성장, 점진적인 부정교합, 관절내의 연골과 운활조직의 과다 성장에 의한 퇴행성관절염, 낮은 심박소리, 과도한 땀과 지성 피부, 손목굴증후군과 같은 신경 꺾임을 유발하는 신경 주변의 비대, 심장기능 이상, 고혈압이 있다. 고혈압은 말단비대증 환자의 20-40%에서 발생하며, 나트륨 저류와 세포외액 양의 증가와 연관이 있다[15]. 뇌하수체 수술이 최선의 치료이다. 필요하다면 약물치료나 방사선조사를 추가할 수 있다. 말단비대증에 의한 고혈압은 과도한 성장호르몬을 치료하는 것으로 가장 효과적으로 치료할 수 있다. 만약 수술적 치료가 불가능하다면 고혈압은 일반적으로 이뇨제 치료에 잘 반응한다.

결 론

이차고혈압이 의심되면 정확한 원인을 찾는 것이 중요하다. 이를 통해 치료가 불가능할 것으로 생각되었던 질환이 치료가 가능한 질환으로 바뀌게 된다. 또 치료가 불가능하더라도 잘 조절되지 않던 혈압을 쉽게 조절할 수 있게 된다. 내분비 고혈압이 의심되는 환자에서 진단을 위해 제일 먼저 시행해야 하는 것은 신장 질환에 의한 가능성을 배제하는 것이다. 이후에 원인이 될 수 있는 내분비 질환을 살펴봐야 한다. 고혈압과 함께 저칼륨혈증이 있다면 원발알도스테론증이나 쿠싱증후군을 흔하게 생각할 수 있다. 그러나 이외에도 선천성 부신 증식증, 원발성 코티솔 저항, 불현성 광물부신결절호르몬 과잉 증후군, Liddle 증후군 등을 의심해볼 수 있다. 고혈압이 고칼슘혈증과 동반되었다면 다발성내분비샘종과 연관된 크롬친화세포종을 생각할 수 있지만 또 원발성 부갑상선항진증 등도 고려할 수 있다. 이처럼 원발알도스테론증, 크롬친화세포종, 쿠싱증후군을 제외한 흔하지

않은 내분비 고혈압의 원인을 찾기 위해서는 자세한 개인 병력 및 가족력 청취와 자세한 신체 검진을 통해 진단을 위해 반드시 필요한 검사를 시행해야 한다. 특히 고혈압 환자 증가와 함께 이차 고혈압도 증가하고 있어 항상 내분비 고혈압을 고려하는 것이 중요하며 정확한 원인을 밝혀내기 위해서는 흔하지 않은 원인에 대해서도 항상 염두에 두는 것이 중요하겠단다.

중심 단어: 고혈압; 내분비; 쿠싱증후군; 광물부신결절호르몬

REFERENCES

1. William FY Jr. Endocrine hypertension In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011:545-577.
2. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999;353:1341-1347.
3. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005;365:2125-2136.
4. New MI, Geller DS, Fallo F, Wilson RC. Monogenic low renin hypertension. Trends Endocrinol Metab 2005;16:92-97.
5. Müssig K, Wehrmann M, Horger M, Maser-Gluth C, Häring HU, Overkamp D. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension. J Endocrinol Invest 2005;28:61-65.
6. Kino T, Vottero A, Charmandari E, Chrousos GP. Familial/ sporadic glucocorticoid resistance syndrome and hypertension. Ann N Y Acad Sci 2002;970:101-111.
7. Stewart PM, Corrie JE, Shackleton CH, Edwards CR. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: a defect in the cortisol-cortisone shuttle. J Clin Invest 1988;82:340-349.
8. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS Jr. A familial renal disorder stimulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Trans Assoc Am Physicians 1963;76: 199-213.
9. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Curr Hypertens Rep 2005;7:212-218.
10. Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. Curr Hypertens Rep 2004;6:493-499.
11. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. Curr Hypertens Rep 2003;5:513-520.
12. Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition of hypothyroid hypertension. Hypertension

- 1988;11:78-83.
13. Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Maslowski AH. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens* 1988;6:747-752. Erratum in: *J Hypertens* 1988;6:ii.
 14. Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitges-Serra A. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J Surg* 1992;16:732-735.
 15. Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly: correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest* 1999;22:48-54.