

C H A P T E R



혈압조절

1. 혈압 | 2. 기능성평가 | 3. 기능성원료

1. 혈압

▪ 혈압(Blood pressure)

혈액은 심장에 의해 온몸으로 이동하며 영양분을 공급하고 노폐물을 수집, 배설하는 기능을 한다. 혈액이 일정하게 흐르려면 혈액이 혈관의 벽에 주는 압력인 혈압이 일정해야 한다.

대동맥 내의 수축기압은 120 mmHg, 이완기압은 80 mmHg로
평균 100 mmHg를 유지

혈압은 수축기 혈압과 이완기 혈압으로 나뉜다.

- 수축기(최고, systolic) 혈압 : 심근의 수축으로 심실 내의 혈액이 대동맥으로 나올 때의 혈관 내 최고 압력
- 이완기(최저, diastolic) 혈압 : 심장이 수축한 다음 확장될 때 심장에 혈액이 가득 모였을 때의 혈관 내 최저 압력

1) 고혈압(Hypertension)

고혈압은 혈압이 정상 범위보다 높은 만성질환으로 혈압이 지속적으로 140/90 mmHg 이상일 때를 고혈압으로 판단한다. 대한의학회의 고혈압 권고 활용 매뉴얼에 따르면 표6-1과 같이 혈압의 상태를 구분할 수 있다.

표 6-1 혈압의 분류

혈압분류		수축기 혈압(mmHg)		이완기 혈압(mmHg)
정상혈압*		< 120	그리고	< 80
주의혈압		120~129	그리고	< 80
고혈압 전 단계		130~139	그리고	80~89
고혈압	1기	140~159	또는	90~99
	2기	≥ 160	또는	≥ 100
수축기단독고혈압		≥ 140	그리고	< 90

* 심혈관질환의 발병 위험이 가장 낮은 최적 혈압

출처 : 대한고혈압학회(2018)

(단위 : 천 명)



그림 6-1 혈압 유병인구의 변화

2016년 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 성인 인구 중 1,100만명 이상이 고혈압이 있는 것으로 추정되며 그 중, 30세 이상 인구의 고혈압 유병률은 29%이고 고혈압 치료를 위해 연 1회 이상 의료기관을 방문하는 사람은 890만 명, 고혈압 치료제를 꾸준히 처방받는 사람은 570만명이다.

2) 혈압조절기전

(1) 신경성 조절

① 교감신경과 부교감신경

체내 항상성의 유지를 돕는 자율신경계는 두 개의 하위조직인 교감신경계와 부교감신경계로 나뉘어진다.

- 교감 신경이 자극되면 부신 수질에서 아드레날린이 분비되어 심박수 증가, 혈압의 상승이 일어난다.
- 부교감 신경이 자극되면 심박수 저하, 혈압의 저하 및 수축성의 저하, 심장의 이완 및 충전 기능의 저하 등이 나타난다.

2) 혈압조절기전

(1) 신경성 조절

② 압력수용기

주로 대동맥궁(aortic arch)의 벽과 경동맥동(carotid sinus)의 벽에 위치하는 특수 신경 말단으로 흉부와 경부의 큰 동맥벽이 받은 압력의 변화를 예민하게 감지하는 역할..

- 대동맥궁과 경동맥동에서 감지된 압력변화는 (혈압의 증가 및 혈관 팽대) ➡

수용기 자극 ➡

압력수용기로부터 발생한 흥분이

중추에 도달 ➡

중추에서 혈관수축, 중추 및 심속진 중추의 억제

미주신경의 흥분 발생 ➡

중추에서 발생된 흥분은 원심성 섬유를 통하여

혈압을 감소시킴.

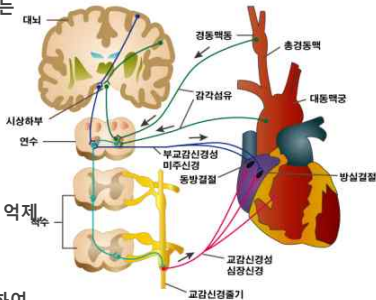


그림 3. 압수용체 반사에 관련된 연수

③ 신전수용기 또는 정맥압수용기

- 우심방과 상대정맥 끝에 분포
- 신전수용기는 정맥을 통해 과도한 양의 혈액이 심장에 들어와 우심방벽이 늘어나면 자극을 받아 교감신경에 작용하여 심박수와 심박출량을 증가시킨다. 이러한 현상을 승압반사(Pressor reflex)라고 한다.

④ 화학수용체

- 대동맥체나 경동맥체에 분포
- 동맥혈 이산화탄소 분압 증가, pH의 감소, 산소분압의 감소 등의 변화가 일어나면, 혈액을 빨리 순환시켜 산소의 분압이 올라갈 수 있도록 하기 위해 활성화되어 혈관 수축, 혈압의 상승, 호흡항진 및 심박동 수가 증가되고 교감신경 흥분을 감소시킨다.

(2) 체액성 조절

① 레닌-안지오텐신계(renin angiotensin system, RAS)

체내 신장, 심장 및 혈관 생리학의 조절에 중요한 역할을 하며, 그 활성화는 고혈압, 심부전 및 신장질환을 포함한 많은 일반적인 질환에 관련이 있다.

- 동맥압이 낮거나 체내 나트륨 이온(Na^+)이 부족하게 되면
- 간에서 생성된 당단백질인 안지오텐시노겐이 단백질 가수분해 효소인 레닌의 작용으로 안지오텐신 I으로 전환
- 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)에 의해 안지오텐신 II(혈압상승인자)로 전환된다.
- 안지오텐신 II는 부신에서 알도스테론을 방출, 혈관 수축, 나트륨 농도를 높임으로써 혈압을 높인다. 안지오텐신 II의 활성화는 혈관 및 신장을 넘어 내피기능장애 및 섬유증을 포함한 조직작용을 유도하는 유해한 영향 및 표적기관 손상을 초래한다.
- 따라서 안지오텐신 II 수용체 차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제들을 고혈압약으로 많이 사용되고 있다.

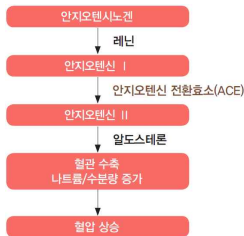


그림 6-2 레닌-안지오텐신계

(2) 체액성 조절

① 레닌-안지오텐신계(renin angiotensin system, RAS)

체내 신장, 심장 및 혈관 생리학의 조절에 중요한 역할을 하며, 그 활성화는 고혈압, 심부전 및 신장질환을 포함한 많은 일반적인 질환에 관련이 있다.

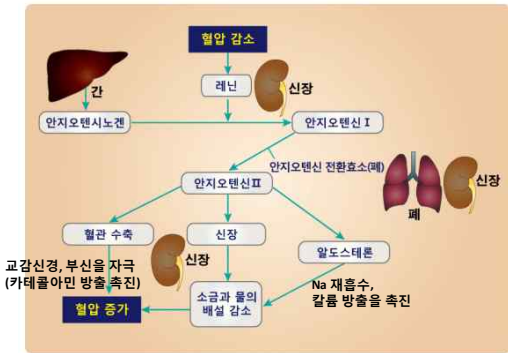


그림 4. 레닌-안지오텐신-알도스테론계

[출처: 김미경외. 건강기능식품. (주)교문사, 2010]

② 칼리크레인-키닌계(Kallikrein-Kinin)

- 칼리크레인-키닌계는 혈액응고인자XII, 프리칼리크레인, 키니노겐으로 구성된다.
- 불활성화된 상태인 프리칼리크레인으로 존재하다가 혈액 응고인자 XII에 의해 칼리크레인으로 전환되고, 혈장의 키니노겐에 작용하여 키닌(브레디키닌)을 생성한다.
- 키닌은 강력한 혈관 확장제인 PGI₂(prostaglandin I₂, prostacyclin)와 PGE₂를 증가시켜 나트륨 배설을 증가시킴으로서 혈압을 떨어뜨린다.
- 자극의 강도에 따라 칼리크레인-키닌계의 활성화는 혈관 확장, 혈액 응고 및 섬유소 용해의 분자 메커니즘에 관여하는 유전자의 유도 및 효소의 활성화를 유도한다..

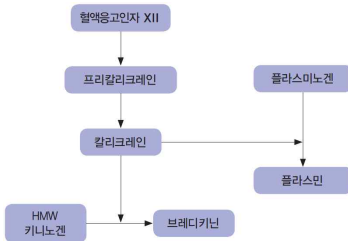


그림 6-3 칼리크레인-키닌계

3) 고혈압의 예방

(1) 식사조절을 통한 고혈압 예방

① 저염식

식사습관 중 가장 중요한 요인은 소금 섭취량이다. 한국인의 하루 평균 소금 섭취량 10g(2014년 국민 건강영양조사)으로 목표섭취량인 5g보다 높다. 하루 소금 섭취량을 권장량으로 줄이면 수축기 혈압은 평균 5.1mmHg, 이완기 혈압은 2.7mmHg으로 감소한다.

② 채식

고혈압 환자들이 채식 위주로 식습관을 바꾸면 섬유질의 섭취가 늘고 포화지방산의 섭취가 줄기 때문에 혈압을 낮출 수 있다.

③ 포화지방산 및 콜레스테롤, 지방 등의 섭취 줄이기

간식 및 설탕이 함유된 식품 섭취를 줄이고 오메가-3 지방산이 풍부한 기름진 생선이나 저지방 또는 무지방 유제품, 견과류, 올리브 또는 카놀라 오일, 평지씨, 아마씨로 만든 마가린 등을 섭취한다.

(2) 생활습관을 통한 고혈압 예방

① 체중조절

생활습관의 변화에서 가장 중요한 요인은 체중이다. 체중과 혈압은 매우 밀접한 관계로 체중이 정상보다 무거운 사람은 정상인 사람보다 고혈압이 발생할 확률이 정상의 2~6배까지 증가한다. 고혈압 환자가 체중 1kg을 줄이면 수축기/이완기 혈압은 1.1/0.9 mmHg가 감소한다.

② 금연

흡연은 고혈압과 마찬가지로 심혈관질환의 강력한 위험요인이다. 흡연을 할 때 담배에 들어있는 니코틴에 의하여 일시적으로 혈압과 맥박이 높아진다. 뿐만 아니라 흡연은 암이나 만성폐질환, 뇌경색증, 심근경색증, 말초동맥질환 등의 원인이 되는데, 고혈압 환자가 흡연을 할 경우 이러한 질환이 더 빠르게 유발되고 악화된다.

③ 금주

고혈압 환자의 경우, 과도하게 술을 마시면 혈압이 상승하고 고혈압 약에 대한 저상성이 커져 약의 효과가 감소한다.



2. 기능성평가

1) 바이오마커

(1) 혈압 측정

혈압조절의 기능을 평가하는 지표 중 가장 중요한 바이오마커는 혈압이다. 혈압을 측정하여 표6-1에 제시한 바와 같이 상태를 진단하고 변화에 따라 효능을 평가한다.

- 간접 측정법 : 팔을 커프로 압박하여 혈류를 차단하뒤 커프의 압력을 점차 낮추면서 혈류가 흐르기 시작할 때 나는 소리(코르트코프음)나 진동으로 혈압을 측정하는 간접측정법을 주로 사용한다.
- 직접 측정법 : 쇼크나 출혈 등으로 간접측정방법이 어렵거나 동맥혈압을 모니터링해야 할 경우에는 혈관에 카테터를 삽입하여 직접 측정하는 방법이 있다.
- 동물실험의 경우 쥐의 꼬리를 이용하여 측정할 수 있다.

(2) 레닌, 안지오텐시노젠, 안지오텐신 I, 안지오텐신II

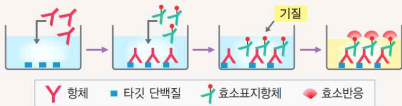
- 건강기능식품의 경우, 대상이 건강인 또는 이에 준하는 사람이기 때문에 의약품을 평가할 때의 바이오마커보다 민감한 바이오마커들을 다수 이용해야 한다.
- 바이오마커 중 단백질이나 크기가 작은 펩티드는 각각의 항원, 항체를 사용하는 효소결합면역침강법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 측정할 수 있다.
- 레닌은 혈장에서, 안지오텐시노젠은 혈장 또는 조직내, 안지오텐신 I 은 조직내에서 측정할 수 있다. 안지오텐신II는 혈장에서 측정할 수 있다.



알아보기

효소결합면역침강법

항체나 항원에 효소를 표지하여 효소의 활성을 측정한 다음 항원-항체반응의 강도와 그 양을 정량적으로 측정하는 방법으로 생명공학에서 널리 사용되고 있다.



(3) 안지오텐신 전환효소 활성 측정

안지오텐신 I 은 혈청 안지오텐신 전환효소에 의해 C-말단의 His-Leu가 잘려나가면서 활성화 상태인 안지오텐신 II로 전환된다. 이 원리를 이용하여 잘린 히스티딜루신을 o-phthaldehyde와 반응시켜 형광물질로 전환시켜 형광분석법을 통하여 측정한다.

(4) 고민감도 C 반응성 단백 (hs-CRP)

CRP(C-reactive protein)는 지방세포나 대식세포에서 생성되는 염증성 사이토카인에 반응하여 혈류에 나타나는 급성기반응 단백질(acute phase reactive protein)이며 전신적인 염증반응의 바이오마커로 사용되고 있다.

혈관내피세포를 활성화시켜 점착분자와 사이토카인이 생성되게 하며, IL-6 분비를 촉진하고, 혈관내피세포에서 NO synthase의 생성과 활성을 감소

일반적으로 CRP는 3~5mg/L 의 범위인데 반해, 1/100.3 mg/L 정도의 범위에서 변하는 경우는 'hs-CRP'로 명명하였다. Hs-CRP의 경우 고혈압의 정도를 예측할 수 있기 때문에 바이오마커로 사용된다.

(5) 심장 및 신장 기능

혈압은 심장박동에서 기인하고 신장에서는 혈압의 압력을 이용하여 혈액의 노폐물을 걸러내기 때문에 높은 혈압으로 심장과 신장에 무리가 가면 그 기능에 문제가 생기게 된다.

① 좌심실 비대

고혈압으로 인해 심장에 부담이 생기고 심장 근육이 두꺼워져 좌심실 비대가 발생하기 때문에 고혈압에 의해 생기는 심장 손상지표로 사용되며, 이 경우 근육에 탄력이 떨어져 충분히 이완되지 않으므로 필요한 혈액을 내보내지 못하게 된다.

② BNP와 NT-proBNP

심실벽이 고혈압에 의해 스트레스를 받으면 펩타이드 proBNP가 활성화되면서 BNP(B-type natriuretic peptide)가 된다. 이 때 잘려나간 N 말단의 펩타이드를 NT-proBNP라 한다. BNP와 NT-proBNP는 심실벽이 스트레스를 받고 있다는 지표로 사용되며 특히, NT-proBNP는 반감기가 길어 혈중 농도가 높아 쉽게 측정할 수 있다.

③ 소변의 알부민/크레아티닌 비율

소변으로 단백질(알부민)의 배설이 증가되어지면 신장의 기능에 이상이 있다는 지표이다. 근육대사의 부산물인 크레아티닌은 하루 중 비교적 일정한 양이 소변에 배설되는 특징이 있어 이 비율을 통해 하루 동안 배설되는 총단백량을 추정할 수 있다.

④ 사구체여과율

신장이 1분 동안에 걸러주는 혈액의 양을 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)이라고 하며 정상 사구체여과율은 분당 90~120mL 정도이다. 혈중 크레아티닌 또는 이눌린의 농도와 소변에서의 농도로 간접적으로 측정할 수 있다. 고혈압 환자의 경우 사구체 여과율이 정상치에 비해 낮으면 신장 질환 및 신부전을 의심해볼 수 있다.

2) 고혈압 동물 모델

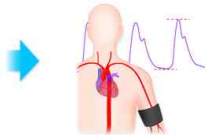
고혈압은 다양한 원인에 의해 유발되므로 소재의 작용기전에 맞는 적절한 동물 모델을 선택할 필요가 있다.

일차성 고혈압 (= 본태성 고혈압)

〈유전적/환경적/심리적 요인〉

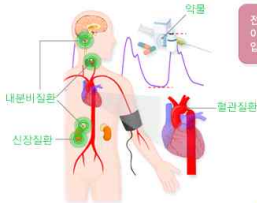
특별한 원인 질환 없이 고혈압이 발생

유전적 성향
음주, 흡연
노화
운동 부족/비만
짜게 먹는 식습관
스트레스



이차성 고혈압 (= 속발성 고혈압)

특별한 외부 원인에 의해 고혈압이 발생



전체 고혈압의 90% 이상이 일차성 고혈압입니다.



보건복지부



대한의학회

(1) 비유전적 동물 모델

① 신혈관성 고혈압 모델

신장 때문에 생기는 고혈압을 유도하여 만든 모델로, 신동맥에 클램프를 설치하여 혈액이 흐르지

않게 하고 레닌-안지오텐신계에 의해 혈압 상승을 일으킨다. B-차단제나 이뇨제는 신혈관성 고혈

② ~~화학물질로 유도된 동물 모델~~ ~~화학물질로 유도된 동물 모델~~ 많고, 안지오텐신 전환효소 저해제는 신성고혈압 모델이 매우
효 Deoxycorticosterone acetate(DOCA) salt 유도 모델 : 가장 많이 연구된 모델이며 알도스테론이
과다분비된 임상적 상태와 유사한 모델이다. 한쪽 신장을 제거하고 과량의 염 섭취와 함께 DOCA
를 투여함으로써 유도한다. 고혈압의 유전적 소인, 표적장기 합병증, 치료물질 스크리닝 연구에 유
용하다.

- 글루코코르티코이드 유도 모델 : 정상혈압 흰 쥐에 과량의 글루코코르티코이드를 투여하여 유도한다. 혈압 상승 기전은 레닌-안지오텐신계와 관련이 있기 때문에 관련 작용기작의 소재를 평가하는데 유용하다.
- 안지오텐신Ⅱ 유도 고혈압 모델 : 레닌-안지오텐신계의 여러 물질들을 만성적으로 투여하여 유도한다. 특히, 안지오텐신Ⅱ를 주로 사용하고 0.7mg/kg/day로 주입하면 4~8주 이내 유도되어 사용할 수 있다.

(2) 유전적 동물 모델

① 자발성 고혈압 흰 쥐

고혈압치료제의 약리평가에 가장 널리 사용되는 모델로 수술이 필요없고 자연적으로 고혈압이 생긴다. 약 12주 이후에 혈압이 190~200mmHg까지 상승하여 유지된다. 정확한 작용기작은 알려져 있지 않지만 사람의 본태성 고혈압과 유사하다.

② 유전자 변형 동물

고전적으로 레닌 유전자를 도입하거나, ACE 유전자를 제거한 설치류를 사용하였으며 최근에는 유전자 가위기술이 보편화되어 특정 유전자를 조절한 다양한 모델이 연구에 사용되고 있다. 개발하고자 하는 소재의 작용기작에 맞추어 정확한 유전자 변형동물을 사용하면 효능과 작용기작에 대한 보다 확실한 과학적 근거를 마련할 수 있다.

3. 기능성원료

‘혈압이 높은 사람에게 도움을 줄 수 있음’을 표시할 수 있는 건강기능식품에는 고시형으로 코엔자임Q10이 있고 개별인정형으로 가츠오부시올리고펩티드, 카제인가수분해물, 올리브잎 추출물, 정어리펩티드, L-글루타민산 유래 GABA함유 분말, 해태올리고펩티드, 연어펩티드, 서목태펩티드, 복함물나토균배양분말, 포도씨효소분해 추출분말이 있다.

대체적으로 단백질을 가수분해한 펩티드들이 다수 존재하여 효능을 나타내는 소재들과 다른 기능성물질들을 함유하여 효능을 내는 물질들로 나눌 수 있다.

표 6-2 혈압조절 건강기능성원료 현황(2018년 12월 기준)

고시형	개별인정형
코엔자임 Q ₁₀	L-글루타민산유래GABA함유분말, 가츠오부시올리고펩티드, 나토균배양분말, 서목태펩티드복함물, 연어펩티드, 올리브잎 추출물, 정어리펩티드, 카제인가수분해물, 포도씨효소분해 추출분말, 해태올리고펩티드

1) 고시형 원료

(1) 코엔자임 Q₁₀

- 코엔자임Q₁₀은 세포의 에너지 생성과정에 꼭 필요한 물질이다. Q는 퀸논기를 포함하고 있다는 것을 의미하고, 10은 isophenyl chain의 수를 나타낸다. 신체 내 합성이 가능하며 미토콘드리아에서 세포 내 호흡을 통하여 ATP를 만들 때 코엔자임Q₁₀이 필요하다.
- 코엔자임Q₁₀은 고혈압 유발 동물 모델에서 수축기 혈압이 감소하였다.
- 일일섭취량은 90~100mg이다.
- 스타틴 계열과 와파린 계열의 의약품을 복용하는 사람은 사용에 주의해야 한다.

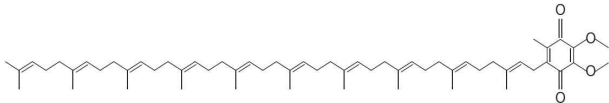


그림 6-4 코엔자임 Q₁₀의 구조

2) 개별인정형 원료

(1) 올리브잎 추출물

개별인정형 원료로서 인정받은 올리브잎 추출물은 올리브잎을 주성분으로 추출한 EFLA943이다. Oleuropein을 지표성분으로 하여 18~26%로 표준화한다.

동물실험과 인체적용시험에서 높아져 있는 혈압을 정상수준까지 낮추는데 도움이 되었다. 일일섭취량은 0.5~1g이다. 심장근육의 수축과 혈관 확장을 조절한다고 알려져 있지만 정확한 작용기전은 아직 밝혀지지 않았다.

(2) L-글루탐산 유래 GABA 함유 분말

GABA는 아미노산의 일종으로 중추신경계에 작용하는 신경전달물질이다. 혈압상승억제, 스트레스 완화, 기억학습 촉진 등에 도움을 준다. 이러한 호르몬 작용으로 GABA를 섭취한 경우 혈압을 내리는 효과가 있다. 락토바실러스에 L-글루탐산을 첨가하여 GABA를 생성시켜 분말 1g당 88~132mg의 GABA가 포함될 수 있도록 표준화한 소재이다. 일일 섭취량은 20mg이다.

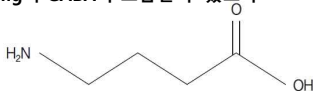


그림 6-5 감마 아미노뷰티르산의 구조

(3) 나토균배양분말

나토균을 이용해 콩을 발효하여 만들며 피브린용해효소 활성을 14,000~22,000U/g으로 표준화한다. 혈소판 응집 억제와 피브린 용해효소의 활성화를 통해 효능이 있다고 알려져 있으며, 인체적용시험 시, 혈압강하효능을 보였다. 일일섭취량은 나토균 배양 분말로서 100mg 이다.

(4) 가츠오부시올리고펩티드 및 펩티드 유래 소재

가츠오부시를 분쇄하여 thermolysin으로 가수분해하여 생산한다. 지표성분 Leu-Lys-Pro-Asn-Met의 5개의 아미노산으로 되어 있는 펩티드 0.34% 함유한 것을 표준화한다. 안지오텐신 전환효소의 활성을 저해하며 고혈압 유발 동물모델에서 혈압이 저해되는 것이 확인되었고 인체적용시험에서 혈압이 높은 성인 대상으로 혈압을 낮추는데 효능이 있었다. 일일섭취량은 Leu-Lys-Pro-Asn-Met 으로서 1.5g이다.

표 6-2 혈압조절 건강기능성원료 현황(2018년 12월 기준)

고시형	개별인정형
코엔자임 Q ₁₀	L-글루타민산유래GABA함유분말, 가츠오부시올리고펩티드, 나토균배양분말, 서목태펩티드복합물, 연어펩티드, 올리브잎 추출물, 정어리펩티드, 카제인가수분해물, 포도씨효소분해 추출분말, 해태올리고펩티드