기립성 못견딤증의 혈액학적 이해와 진단

국립 경상대학교 의과대학 소아청소년과 교실

우향옥 · 엄정숙

Syndromes of Orthostatic Intolerance: Pathophysiology and Diagnosis

Orthostasis means standing upright. Thus, orthostatic intolerance (OI) can be simply defined as "the development of symptoms during upright standing, that are relieved by recumbency." However, OI might be a confusing topic in clinical practice because of the recent appreciation of the condition's clinical variant, emerging understanding of its diverse mechanisms, and its nomenclature, which seems to change annually. OI is not fatal but should be differentiated from potentially lethal disorders, including seizures or cardiogenic syncope. Typical signs and symptoms include loss of consciousness, lightheadedness, and visual difficulties. However, patients also experience multiple and nonspecific symptoms that seem unrelated to orthostatic intolerance, such as headache, fatigue, nausea, abdominal pain, and exercise intolerance. This review was aimed at expanding the comprehension of this confusing and easily missed topic by providing better understanding of the normal hemodynamic response to orthostasis and the basic pathophysiological concepts of major syndromes of OI.

Key Words: Orthostatic intolerance, Orthostatic hypotension, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Child

Hyang-Ok Woo, MD, PhD, Jung Sook Yeom, MD, PhD

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University School of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Science, Jinju, Korea

Submitted: 6 June, 2017

Revised: 12 June, 2017

Accepted: 1 July, 2017

Correspondence to Jung Sook Yeom, MD, PhD
Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang Institute of Health Science, 79 Gangnam-ro, Gyeongsangnam-do, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8161, Fax: +82-55-752-9339

E-mail: polo96@daum.net

서론

기립성 못견딤증은 증상이 서 있는 자세에서 나타나고 누우면 소실되는 일련의 증후군으로 서 있는 자세를 견딜 수 없는 것으로 정의된다¹⁾. 기립성 못견딤증은 매우 다양한 증상으로 나타날 수 있는데 현기증, 시야 흐림, 실신, 심계항진등의 전형적인 증상뿐 아니라 피로, 두통, 불면증, 식후 불편감, 설사나 변비등과 같은 만성 자율신경기능 장애 증상도 흔히 동반된다²⁾. 이러한 증상들과 체위 변동 및 기립간의 연관성을 인지하지 못하는 경우 기립성 못견딤증을 간과할 수 있어 진단 및 치료가 어렵게 된다²⁾. 새로운 개념의 기전 및 임상 유형들이 소개됨에 따라 명명법 또한 자주 바뀌고 있다. 따라서, 기립성 못견딤증의 정의 자체는 매우 단순하지만 이를 임상에 적용하여 정확히 진단하는 것은 쉽지 않다. 기립성 못견딤증은 증상에 대한 자세한 병력을 통해 임상적 진단을 먼저 유추하고, 기립경 검사와 같이 인위적인 기립성 스트레스 유발검사를 통해 이를 확인하여 진단하게 된다. 따라서 기립성 못견딤증을 진단하기 위해서는 기립성 못견딤증의 다양한 증상을 인지하고 이에 대한 기전을 이해하며, 기립경 검사의 결과를 해석할 수 있어야 한다. 이번 종설에서는 기립 시 발생하는 정상적인 혈액학적 반응, 기립성 못견딤의 분류, 증상, 진단기준 및 치료에 대해 논하고자 한다. 체위성 미주 신경성 실신의

경우 혈액학적인 변화에 대한 이해에 주 초점을 맞추었으며 체위성 빈맥 증후군의 경우 최근에 알려진 개념으로 발생 기전에 따른 치료에 대해 주로 말하고자 한다.

기립에 필요한 보상적 반응

누웠다가 일어서게 되면 약 500 cc 가량의 혈액이 수초 이내에 내장혈관과 하지로 쏠리게 되므로 이에 대항하는 작용이 없다면 혈압 및 의식을 유지할 수 없게 된다³⁾. 인간이 기립을 하여 심장보다 높이 머리를 위치하고도 의식을 유지할 수 있는 것은 기립을 유지하기 위한 일련의 반응들이 즉각적으로 활성화되기 때문이다⁴⁾. 이를 위해서는 심혈관계의 해부학적 구조 및 반사작용을 포함하는 기능이 온전하고 혈액량이 충분하며 근육펌프(muscle pump)와 같은 물리적 보상 작용이 제대로 작동하여야 한다⁴⁾.

기립에 의해 발생하는 갑작스러운 혈압의 변화는 압력반사(baroreflex)에 의하여 일차적으로 완충된다⁵⁾. 자율신경계로 이루어진 압력반사는 음성피드백고리(negative feedback loop)를 통한 억제성신전반사(inhibitory stretch reflex)로서 혈압을 일정한 수준으로 유지하는 역할을 한다⁵⁾. 기립에 의해서 발생하는 혈압 감소는 대동맥에 있는 대동맥체(aortic body: 미주신경의 구심성분)와 경동맥동(carotid artery: 설인신경의 구심성분)와 같은 압력 수용체에 의해 감지된다⁶⁾. 이러한 압력 수용체의 신전이 감소하게 되면 뇌줄기에서는 부교감신경에 의해 억제되고 있던 심장의 정맥동(sinus node)이 풀리게 되어 심박수가 증가되고 교감신경 항진을 통하여 말초혈관을 수축시켜 혈압이 상승하게 된다^{6,7)}. 교감신경은 노르에피네프린(norepinephrine) 및 뉴로펩타이드 Y(neuropeptide Y)등을 통하여 혈관 수축을 유도하고 심장의 수축력 및 심박수를 항진시키며 에피네프린(epinephrine)의 분비를 촉진한다⁴⁾. 교감신경은 콩팥의 신경내분비 및 혈관기능을 조절하여 혈압을 유지하는 장기적인 역할을 담당하기도 한다⁴⁾. 이에 반해 부교감신경은 과도한 심박수 변화를 방지하고 교감신경의 항진에 대항하여 대뇌혈관 확장을 유도하는 기능을 가진다^{8,9)}.

이와는 별개로 근육 펌프는 기립에 의해 발생하는 정맥 저류에 대항하는 가장 기본적인 방어 체계로서 하지 정맥을 압박하는 골격근 펌프와 호흡에 의한 체정맥 환류를 증진시키는 호흡-복부 펌프로 구성되어 있다¹⁰⁾. 이러한 근육 펌프는 내장혈관 및 하지에 고여 있는 혈액을 다시 심장으로 되돌려 보내는 역할을 한다¹⁰⁾. 따라서, 의식적인 골격근 펌프 활동은 기립성 못견딤증에 대항하는 중요한 물리적 방어 체계라고 할 수 있다¹¹⁾.

기립에 의한 정상적 혈액학적 반응과 초기 기립성 저혈압(initial orthostatic hypotension)

기립을 하게 되면 수초 이내에 일시적으로 수축기 및 이완기 혈압이 하강하고 심박수는 상승하게 된다. 기립에 의한 보상적인 교감신경

항진반사는 약 10초 이내에 활성화되는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 따라서 기립 직후 일어나는 일시적인 혈압 강하 및 심박수 상승은, 혈액이 심장보다 아래로 쏠리는 것은 즉각적으로 일어나는 데 비해서 이에 대한 보상 반응이 일어나 혈액학적인 안정 상태를 유지하기 위해서는 어느 정도 시간이 필요하기 때문에 발생하게 되는 정상적 생리 현상이다⁴⁾. 기립에 의해 나타나는 혈압 감소가 생리적인 범위를 넘어서서 심하게 발생하여 증상을 유발하게 되면 이를 초기 기립성 저혈압(initial orthostatic hypotension)이라고 명명한다¹²⁾. 즉 초기 기립성 저혈압은 기립성 못견딤증의 한 형태이지만 기립에 의한 초기 일련의 반응이 지연되어 발생하는 것이므로 병적인 상태라기 보다 지연된 정상 반응으로 해석할 수 있다.

이러한 기립 직후 혈압 저하는 기립 후 10-20초 동안 가장 현저하게 발생하고 이후 보상성 심계항진이 동반되는데 기립 후 30-60초 정도가 경과하면 혈압 및 심박수는 안정화 상태에 접어들는다¹³⁾. 안정화 상태에서는 혈압 및 심박수가 누운 자세에 비해서 증가하게 되는데 특히 이완기 혈압의 경우 수축기 혈압에 비해서 증가 정도가 뚜렷하다¹³⁾. 이는 맥압 차이의 감소를 의미하며 기립 자세에 의해 발생할 수 밖에 없는 이차적인 뇌혈류량 감소의 폭을 줄여 의식을 유지하게 하는데 도움을 준다. 가만히 서 있는 자세를 계속 유지하게 되면 중력에 의한 하지 및 내장 혈관의 정맥 저류로 인하여 심장으로부터 돌아오는 정맥 환류가 감소하게 된다¹³⁾. 이러한 정맥 환류 감소는 압력반사에 의한 혈관수축, 심장 수축력 항진, 및 심박수 증가와 같은 보상 작용을 항진시키지만 결국은 중심 혈액량 및 심박출량의 감소를 초래한다¹³⁾. 따라서 기립을 지속하게 되면 불가피하게 혈압은 저하되고 심박수는 항진된다. 수축기압은 최대 20 mm Hg, 이완기압은 최대 10 mm Hg 이하의 감소¹⁴⁾, 맥박수는 성인은 30회/분 이하, 소아청소년은 40회/분 이하의 증가까지를 정상으로 간주하고 있다¹⁵⁾.

기립성 못견딤의 증상, 분류, 치료

기립성 못견딤증은 불충분하고 효과적이지 못한 조절 작용뿐 아니라 항상성 능력을 초과하는 환경적 상황에 노출되면서 발생한다. 기립성 못견딤증에 동반되는 증상이나 징후로는 의식 소실, 인지 저하(기억력, 추론 능력, 집중력 등), 시력 및 청력 저하, 현기증, 두통, 만성 피곤, 위약감, 복통 및 구역, 식은땀, 손떨림, 운동 불내성등이 있다⁴⁾. 소아에서 흔한 기립성 못견딤증의 원인으로는 초기 기립성 저혈압, 체위성 미주신경성 실신(postural vasovagal syncope), 체위성 빈맥 증후군(postural tachycardia syndrome)이 있다. 아래에서 기립성 못견딤증의 여러 형태들을 소개하고 진단 기준 및 임상적인 의미에 대해 간략히 기술하겠다(Table 1).

1. 초기 기립성 저혈압

1) 증상

소아에서 가장 흔히 발생하는 기립성 못견딤증인 초기 기립성 저혈압은 기립 15초 이내에 수축기 >40 mm Hg, 이완기 >20 mm Hg의 일시적인 혈압 저하를 보이면 진단할 수 있다¹⁵⁾. 초기 기립성 저혈압은

성장 급등기에 있는 사춘기 청소년에서 가장 흔히 발생하여 청소년의 50%에서 초기 기립성 저혈압을 경험하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 기립 직후에 발생하는 창백, 현기증, 시야 흐림 혹은 상실등이 일시적으로 나타났다가 60초 이내 대개는 30초 이내에 완전히 소실되고 증상에서 회복한 이후에는 기립과 연관된 증상은 전혀 동반되지 않는 것이 초기 기립성 저혈압의 전형적인 임상 소견이다¹⁶⁾. 기립 후 8-15초에 혈압이 최저치로 떨어지므로 증상은 기립 직후에 가장 심하다. 이러한 혈액학적인 변화는 일반적인 혈압 측정 도구로서는 관찰할 수 없으며 beat-to-beat 혈압 측정을 통해서만 증명할 수 있다¹⁶⁾. 이러한 일시적인 혈압 저하 시기에 의식 소실이 드물게 동반되기도 하지만 체위성 미주신경성 실신과는 전혀 다른 혈액학적인 반응을 보인다¹⁶⁾. 초기 기립성 저혈압은 기립 즉시 증상이 발생하지만 체위성 미주신경성 실신의 경우 충분히 서 있고 난 뒤에 발생한다¹⁶⁾. 초기 기립성 저혈압의 경우 기립 자세를 유지하여도 대부분의 경우 혈압이 정상으로 회복하지만 체위성 미주신경성 실신의 경우 기립 자세를 계속 유지하게 한다면 의식 소실의 지속은 물론 무수축(asystole)과 같은 심각한 상태로 진행될 수 있다¹⁷⁾. 초기 기립성 저혈압의 경우 혈압이 떨어짐에 따라 압력반사가 작동하여 보상적인 심계항진이 뒤따른다. 하지만 체위성 미주신경성 실신의 경우 압력반사가 제대로 작동하지 않기 때문에 혈압 및 맥박이 같이 하강하게 된다¹³⁾. 일시적인 혈압 하강이 초기 기립성 저혈압의 특징이라면 지속적인 혈압의 감소는 진성 기립성 저혈압(true orthostatic hypotension)의 특징이다¹³⁾. 진성 기립성 저혈압은 자율신경부전이나 심한 기능저하에 의해서 발생하며 치명적인 결과를 초래할 수 있다¹⁸⁾. 반면 초기 기립성 저혈압은 자율신경의 기능 자체는 정상이나 이들의 부조화(autonomic mismatch)에 의해 발생하므로 청소년기를 지나면서 점차 호전된다¹⁹⁾. Fig. 1(A)는 초기 기립성 저혈압의 기립에 따른 혈액학적 변화를 보여준다.

2) 진단

초기 기립성 저혈압은 기립경 검사를 통해 진단할 수 있을까? 초기 기립성 저혈압은 빠른 기립과 복부와 다리의 강한 근수축 동반이 증상 유발에 매우 중요하므로 기립경 검사를 통해 진단하기는 어렵고

능동기립검사(active standing)를 통하여 진단할 수 있다²⁰⁾. 기립경 검사를 통해서 확인된 초기 기립성 저혈압은 자율신경기능 부전과 관계가 있을 수 있다는 연구가 있다²¹⁾.

2. 진성 기립성 저혈압(true orthostatic hypotension)

1) 정의

기립 3분 이내에 수축기 혈압이 >20 mm Hg 혹은 이완기 혈압이 >10 mm Hg 이상 감소하는 것을 진성 기립성 저혈압이라고 정의한다¹⁵⁾.

2) 분류

비신경성 진성 기립성 저혈압은 청소년에서도 흔히 관찰되는데 주로 탈수나 출혈, 약물 복용 등에 의해 발생한다¹³⁾. 비신경성 진성 기립성 저혈압은 자율신경기능 부전은 아니며 특정한 상황에서의 불완전한 자율신경의 보상 작용에 의해 발생한다¹³⁾. 반면, 신경성 진성 기립성 저혈압은 심각한 자율신경병증에 의해 발생한다. 보다 구체적으로 말하자면 교감신경에서 분비되는 노르에피네프린의 부적절한 분비로 인하여 기립 시 나타나는 혈관 수축이 제대로 일어나지 않게 되어 발생하게 된다. 기립 이후에 생리적으로 발생하는 심박수의 상승이 나타나지 않을 뿐 아니라, 부적절한 혈관 수축에 의해 혈압이 서서히 감소함에도 불구하고 보상적인 심박수 상승이 나타나지 않는다(Fig. 1B). 이러한 신경성 진성 기립성 저혈압은 소아나 청소년에서는 매우 드물며 당뇨병이나 일차성 자율신경부전 및 파킨슨병 등이 동반된 노년층에 주로 발생한다²²⁾.

3. 체위성 미주신경성 실신(postural vasovagal syncope)

1) 정의

자율신경계 활동도의 갑작스러운 변화에 의해 혈압, 심박수, 뇌혈류량이 감소하여 의식을 소실하는 실신으로 정의된다¹⁵⁾.

2) 분류

반사 매개성 실신의 가장 큰 원인인 미주신경성 실신은 크게 체위

Table 1. Summary of Syndromes of Orthostatic Intolerance

Classification	Definition	Time from standing to symptoms	Pathophysiology	Treatment
Initial OH	a transient decrease of BP within 15 s of standing (>40 mmHg systolic BP and/or >20 mmHg diastolic BP)	0-30 s	Mismatch between cardiac output and SVR	Physical counter-maneuvers (sit down, isometric exercise)
Neurogenic OH	a sustained reduction of BP within 3 minutes of standing or head-up tilt (>20 mmHg systolic BP or >10 mmHg diastolic BP)	30 s-3 min	Impaired increased SVR in autonomic failure resulting in pooling of blood/or severe volume depletion	Physical counter-maneuvers, droxidopa, salt and water loading, fludrocortisone, midodrine
Postural vasovagal syncope	conditions with a relatively sudden change in autonomic nervous system activity leading to a fall in BP, HR, and cerebral perfusion	3-45 min	Initial normal adaptation reflex followed by rapid fall in venous return and vasovagal reaction	Physical counter-maneuvers, salt and water
POTS	a sustained HR increment of ≥40 beats/minute within 10 min of standing or head-up tilt in the absence of orthostatic hypotension	variable	Neuropathic POTS: loss of regional vasoconstrictive ability Hyperadrenergic POTS: adrenergic potentiation	Physical counter-maneuvers, salt and water, exercise, fludrocortisone, midodrine (neuropathic POTS), β-blocker(hyperadrenergic POTS)

OH, orthostatic hypotension; BP, blood pressure; HR, heart rate; SVR, systemic vascular resistance; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome.

Fig. 1. Pattern of blood pressure and heart rates during upright standings in variable syndromes of orthostatic intolerance. Changes in heart rate and blood pressure in a patient with an initial orthostatic hypotension (A), true orthostatic hypotension (B), postural vasovagal syncope (C), and postural tachycardia syndrome (D).

성 실신과 감정적인 스트레스에 의한 실신으로 구성되어 있다. 이번 종설에서는 체위성 미주신경성 실신에 대해서만 고찰하고자 한다. 체위성 미주신경성 실신은 신경매개성 실신(neurally mediated syncope), 단순 실신(simple faint), 급성 기립성 못견딤(acute orthostatic intolerance)등 매우 다양한 용어로 사용되고 있다¹³⁾. 체위성 미주신경성 실신은 일생 중 40%정도에서 경험할 만큼 흔하며 특히 이러한 경험의 절반 정도는 소아청소년기에 발생한다¹³⁾. 의식 소실의 형태로 증상이 발현되므로 임상적으로는 경련, 심장성 실신등과의 감별이 중요하다. 임상적인 감별에 있어서 중요한 점은 Table 2에 요약하였다.

3) 혈액학적 변화의 이해 및 진단

체위성 미주신경성 실신은 삼화성으로 발생하므로 급성 기립성 못견딤증으로 분류된다¹³⁾. 전형적인 체위성 미주신경성 실신의 기립 후 혈액학적 변동은 3단계로 나누어 설명하고 있다¹³⁾. 제 1단계에서는 생리적으로 나타나는 초기 기립성 저혈압 이후 혈압 및 심박수 증가를 통해 혈액학적으로 안정화에 접어드는 시기를 말한다¹³⁾. 이러한 안정화 현상은 진성 기립성 저혈압에서는 관찰되지 않는다¹³⁾. 반면, 체위성 미주신경성 실신 환자는 정상 대조군에 비해 교감신경계 활성화를 통한 보상적 혈관수축 및 심박수의 과도한 상승이 관찰되는데 이는 미주신경성 실신을 유발하는 중요한 요소가 된다²³⁾.

제 2단계에서는 혈압이 서서히 감소하고 이에 대한 보상으로 맥박

Table 2. Comparison between Vasovagal Syncope, Seizures, and Cardiac Syncope

	Vasovagal syncope	Seizure	Cardiac syncope
Trigger factors	Common (standing, hot environment)	Rare (flashing light, hyperventilation)	Rare, exceptional (exertion)
Prodrome	Almost always (presyncope)	Common (aura)	Uncommon or brief
Onset	Gradual	Usually sudden	Usually sudden
Duration	1-30 s	1-3 min	Variable
Convulsive jerks	Common (brief)	Common (prolonged)	Common (brief)
Incontinence	Uncommon	common	Uncommon
Lateral tongue bite	Very rare	Common	Very rare
Post-confusion	Rare	Common	Rare
Recovery	Quickly oriented	Slow	Quickly oriented
Fatigue	Minute-hours	Minutes-hours	No fatigue

Modified from Hadjikitis et al.³⁰⁾

이 증가하기 시작한다¹³⁾. 이러한 현상이 발생하는 시점은 개인마다 다르지만 대개 기립 후 5-30분 사이에 발생하는 것으로 알려져 있다²⁴⁾. 혈압의 감소는 교감신경의 활성화와 혈관수축의 증가에도 불구하고 심박출량의 감소를 초래하게 되므로 체위성 미주신경성 실신에서 볼 수 있는 현기증, 구역, 식은땀, 허약, 시각 장애와 같은 전구 증상이 이 시점부터 나타나게 된다²⁴⁾. 2단계에서 혈압 저하와 동반되어 심박수의 상승이 관찰되기도 하므로 체위성 기립성 빈맥으로 잘 못 해석될 수 있다¹³⁾. 체위성 미주신경성 실신의 2단계에서 보이는 심박수 상승

은 대개 >120회/분을 넘어서지 않는 특징이 있어 감별진단에 도움이 된다¹³⁾. 체위성 미주신경성 실신은 삼화와 삼화 사이에는 기립성 못건담증의 증상이 없어 급성 기립성 못건담증으로 발현하지만 체위성 기립성 빈맥의 경우 만성의 경과를 보여 거의 매일 기립성 못건담증의 증상을 호소한다¹³⁾. 따라서, 기립성 검사의 결과는 반드시 환자의 병력 및 증상을 참조하여 해석해야 한다¹³⁾.

3단계에 접어들게 되면 뇌 혈류량, 혈관 수축, 혈압, 심박수의 순으로 감소하게 되어 결국 의식 소실에 이르게 된다¹³⁾. 이러한 혈압과 심박수의 감소가 매우 갑작스럽게 발생하는 것은 미주신경성 실신의 중요한 혈액학적 특징이다²⁵⁾. 3단계에서 보이는 이러한 갑작스럽고 역설적인 혈액학적 변화에 대한 기전에 대해서는 많은 논란이 있으나 여전히 Bezold-Jarisch 반사와 같은 고전적인 개념으로 설명하고 있다²⁶⁾. 좌심실에 있는 압력수용체(vagal C fiber neural afferents)가 혈압이 떨어지는 상황에서 역설적으로 활성화되어 교감신경계는 억제되고 부교감신경 항진되는 것이 Bezold-Jarisch 반사의 주된 핵심이다²⁶⁾. 기립 2단계를 거치면서 좌심실에는 혈액이 덜 차게 되는데, 이러한 상태에서 교감신경이 항진되면 좌심실이 과도하게 수축되므로 압력수용체는 오히려 활성화된다²⁶⁾. 즉, 실제로는 혈액이 떨어지는 상태이지만 고혈압성 위기로 잘못 해석된 정보가 뇌간으로 전달되어 교감신경은 억제되고 부교감신경은 항진되는 것이다. 이러한 자율신경의 오작동에 의해 혈압 및 심박수가 갑작스럽게 떨어지게 된다(Fig. 1C)²⁶⁾. 서서히 혈액이 떨어지기 시작하는 2단계를 거치지 않고 바로 3단계의 급작스러운 혈압 감소가 동반되는 경우 경련성 실신이 발생할 수 있다¹³⁾. 이러한 경우 전구 증상 없이 갑작스럽게 발생하며 무수축이나 심

한 서맥 동반과 관련이 있다¹³⁾. Fig. 2에서 체위성 미주신경성 실신의 기전을 간략히 도식화하였다.

4) 치료

실신 전구 증상이 나타날 때 눕기, 꾸그리고 앉기, 다리를 교차하기, 엉덩이에 힘주기, 주먹 쥐기등의 보상적 신체 활동은 증상을 완화시키고 실신을 예방할 수 있다¹³⁾. 전구 증상을 느끼고 눕게 되었다고 하더라도 바로 일어서서는 안 되며 약 500 cc 정도의 수분 섭취를 하고 적어도 20분 정도 누워있는 것이 좋다¹³⁾. 효과적인 약물로 증명된 단일 제제는 없으며 위약도 30-40%가량 효과가 있는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 철분 공급, 수분 및 염분 섭취가 도움이 되기도 한다^{28,29)}.

5) 임상적 주의

전구 증상 없이 체위성 미주신경성 실신이 발생할 수 있으나 전구 증상이 없거나 실신을 하면서 다치는 경우 무수축 미주신경성 실신 혹은 부정맥을 감별하기 위한 심전도 분석이 반드시 필요하다¹³⁾. 2분 이상 의식소실이 있는 경우 경련성 질환 및 심장성 실신에 대한 감별이 필요하다¹³⁾. 실신이 너무 잦거나 의식 소실의 기간이 길면 심인성 실신(psychogenic syncope)이나 전환장애(conversion disorder)를 고려할 필요가 있다¹³⁾. 심인성실신의 경우 과호흡에 의한 뇌혈관 수축이 주된 기전으로 실신 전 얼굴과 사지가 저리고 손발 연축, 불안, 현기증, 가슴과 목이 조이고 숨쉬기가 답답한 느낌 등의 증상이 동반된다³⁰⁾. 전환장애에 의한 비경련성 실신의 경우 실신의 기간이 길고 증상이 있을 당시 피부색은 정상이며 과호흡이나 울음을 잘 동반하고 경련과는 다른 움직임(싸우는 듯한 움직임, 허리를 들쭉거림, 등을 활처럼 휨)을 보인다³⁰⁾.

4. 체위성 빈맥 증후군(postural tachycardia syndrome)

1) 정의

체위성 빈맥증후군은 기립에 의해 유발되는 과도한 동빈맥(sinus tachycardia)으로 정의되며 기립과 관련한 어지럼증, 두통, 가슴 통증, 피곤등의 증상이 거의 매일 나타나는 만성 기립성 못건담증으로 분류된다¹³⁾. 최근까지 체위성 빈맥증후군의 진단은 성인과 소아가 동일하였으며 기립 후 10분 이내에 현저한 혈압의 저하를 동반하지 않으면서 기저 심박수에 비해 30회/분 이상 증가되거나 최소 120회/분 이상의 맥박수를 보이는 경우로 정의하였다(Fig. 1D)³¹⁾. 하지만 청소년의 경우 성인에 비하여 기립에 의한 심박수 변화의 폭이 크다는 것이 확인되어 성인의 체위성 빈맥 증후군의 진단기준을 소아청소년에게 그대로 적용하는 것은 부적절하다는 의견이 우세하다³²⁾. 절대적인 심박수에 대해서는 논란이 많으나 기립 후 심박수 상승은 대체적으로 40회/분 이상으로 정의하고 있다^{32,33)}. 체위성 빈맥 증후군의 발생 빈도에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, 중국에서 시행한 종단연구는 600명의 소아청소년의 6.8%에서 체위성 빈맥 증후군이 진단되었다고 보고하였다³⁴⁾.

2) 원인에 따른 분류 및 치료

체위성 빈맥 증후군의 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 저혈량,

Fig. 2. Schematic representation of the pathogenesis of vasovagal syncope.

카테콜아민 항진 상태(high catecholamine status), 비정상적 국소 혈관 긴장도, 및 골격근의 근육 펌프 기능 저하등과 연관되어 있다고 보고 있다³⁵⁾. 체위성 빈맥 증후군은 다양한 원인에 의해서 발생하므로 치료 역시 원인에 따른 개별화가 필요하다³⁵⁾.

(1) 저혈량

체위성 빈맥 증후군 환자들의 혈액량 감소는 성인을 대상으로 한 임상연구들을 통하여 증명되었다³⁶⁾. 소아를 대상으로 한 연구에서도 체위성 빈맥 증후군으로 진단된 환자군은 정상 대조군에 비해서 혈량이 20% 가량 감소되어 있으며 좌심실의 부피도 16%가량 감소되어 있다고 하였다³⁷⁾. 이러한 혈량 및 좌심실 부피의 감소는 기립에 의한 심박출량의 감소를 유발하며 이에 대한 보상으로 빈맥이 유발된다고 해석할 수 있다³⁷⁾. 24시간 소변에서 배출되는 나트륨 수치는 몸의 수분 상태를 반영하는 유용한 지표로 사용된다³⁵⁾. 소아청소년을 대상으로 한 연구에서 배설되는 나트륨이 적을수록 체위성 빈맥 증후군의 증상의 중증도가 증가한다고 보고하였다³⁸⁾. 이는 저혈량이나 수분 부족이 체위성 빈맥 증후군을 유발하는 데 있어 중요한 역할을 함을 시사한다³⁸⁾. 염분 섭취를 통해 혈액량이 증가되며 결과적으로 압력반사를 항진시켜 교감신경의 활동도가 감소되므로 빈맥 및 동반된 증상들이 호전된다³⁸⁾. 염분 섭취는 나트륨 배출량이 <124 mmol/24hrs 이하인 체위성 빈맥 증후군에 효과적인 치료제로 사용할 수 있다³⁸⁾.

(2) 신경병적 체위성 빈맥 증후군

하지의 말초 교감신경의 탈신경(peripheral sympathetic denervation)의 간접적인 증거를 보이는 체위성 빈맥 증후군의 하위 그룹을 의미한다³⁵⁾. 온도 조절성 발한 검사 및 정량적 발한성 축삭 반사 검사(quantitative sudomotor axon reflex test)에서 발의 땀 분비가 소실되고 기립 시 하지의 노르에피네프린의 분비가 감소되는 임상적인 특징을 보인다³⁹⁾. 소아에서 신경병적 기전이 차지하는 빈도에 대해서는 알려진 바 없지만 성인에서는 체위성 빈맥 증후군의 주요한 기전으로 보고되고 있다⁴⁰⁾. 하지의 말초 교감신경의 탈신경이 일어나게 되면 말초 혈관 수축 부전이 발생하게 되어 하지 정맥에 저류가 과도하게 일어나는 것이 신경병적 체위성 빈맥 증후군의 주된 기전이다³⁹⁾. 말초 교감신경의 탈신경은 온도 조절성 발한 검사 및 정량적 발한성 축삭 반사 검사와 같은 자율신경계 검사를 통해서만 알 수 있는 것은 아니다. 발살바 호흡에 의한 혈압 및 심박수 변화를 통해 교감신경성 말초 혈관 수축의 정도를 간접적으로 알 수 있다⁴¹⁾. 아드레날린 기능이 저하되면 발사바 호흡의 2단계에서 보이는 혈압 회복 및 4단계에서 보이는 혈압의 증가(overshoot)이 관찰되지 않는다⁴¹⁾. 신경병적 체위성 빈맥 증후군의 치료에는 혈관 수축을 유도하는 알파아드레날린 수용체 길항제(α -1 adrenergic receptor agonist)인 midodrine을 사용한다³⁵⁾. Midodrine의 효과를 사전에 알 수 있는 지표로 혈관 확장에 관여하는 물질인 mid-regional pro-adrenomedullin(MR-proADM) 및 기립 시 혈압의 변화 등이 제시되고 있다^{42,43)}. 혈장 MR-proADM이 61.5 pg/ml인 경우 midodrine 치료의 효력을 매우 높은 민감성(100%)과 특이도(71.6%)로 예측할 수 있다는 보고가 있다⁴²⁾. 기립 시 누운 상태에 비하여 혈압 상승이 수축기 혈압의 경우 ≤ 0 mmHg, 이완기 혈압은 ≤ 6.5 mmHg인 경우 midodrine에 대한 반응성이 좋다³⁹⁾.

(3) 고아드레날린성 체위성 빈맥 증후군

체위성 빈맥 증후군 환자의 30~60% 정도가 기립 시 혈장 노르에피네프린이 600 pg/mL 이상 증가해 있는 고아드레날린성 기전에 의해 발생한다³⁶⁾. 기립성 검사를 시행하는 동안 혈압이 오르고 빈맥이 동반되고 땀이 많이 나는 특징을 보인다³⁶⁾. 이 환자군의 경우 low-flow 체위성 빈맥 증후군으로 분류하기도 하는데 누운 자세에서도 상대적인 빈맥 및 혈관 수축이 동반되며 사지 말단은 창백하고 차갑다¹³⁾. 노르에피네프린 수송체 결핍 혹은 발현 감소로 인하여 시냅스에서 노르에피네프린의 농도가 증가해 있는 것이 중요한 발병 기전으로 알려져 있다⁴⁴⁾. 고아드레날린성 체위성 빈맥 증후군 환자에서는 베타아드레날린성 차단제가 효과적인 치료제로 사용된다⁴⁵⁾.

(4) 중력 무부하(gravitational deconditioning)

체위성 빈맥 증후군 환자의 대부분은 정상 대조군에 비하여 운동에 의해 유발되는 빈맥의 정도가 심하고 오래 지속되며, 심박출량 및 좌심실의 부피가 적다³⁷⁾. 체위성 빈맥 증후군 환자들은 기립뿐 아니라 운동에 대한 못견딤증을 같이 동반하므로 운동을 회피하고 누워서 쉬려는 경향성을 보인다¹³⁾. 침상안정과 같은 중력무부하(deconditioning) 상태가 지속되면 근육 펌프가 위축되고 혈관수축능이 감소되며 압력 반사가 둔화된다. 잘 계획된 운동은 정도에 차이는 있지만 임상 증상의 호전에 도움이 되므로 모든 체위성 빈맥 증후군 환자들에게 권고되어야 한다³⁹⁾.

맺음말

기립성 못견딤증을 제대로 진단, 분류하고 적절하게 치료하기 위해서는 기립성 못견딤증의 혈액학적인 변화에 대한 이해가 선행되어야 한다. 기립성 못견딤증은 소아청소년에서 흔히 발생하지만 대개의 경우 비약물적 치료만으로도 호전되므로 임상적인 중요성을 간과하기 쉽다. 최근에는 현기증과 같은 전형적인 증상뿐 아니라 두통, 인지저하, 만성 피로 증후군, 불면증, 및 섬유근통 증후군과 같은 비특이적이고 치료가 잘 안 되는 만성 신경계 질환의 연관성도 제시되고 있으므로³⁹⁾, 기립성 못견딤증에 대한 소아신경과 의사의 이해와 관심이 필요하다.

요약

기립성 못견딤증은 기립 자세에 의해서 악화되고 늦게 되면 증상이 소실되는 여러 임상적인 상태를 포괄하는 용어로 사용된다. 기립성 못견딤증의 정의 자체는 매우 단순하지만 새로운 개념의 기전 및 임상 유형들이 소개됨에 따라 명명법 또한 자주 바뀌고 있어 이를 임상에 적용하여 정확히 진단하는 것은 쉽지 않다. 기립 시 나타나는 혈액순환 현상을 극복하고 의식을 유지하기 위해서는 심혈관계의 해부학적 구조 및 반사 작용의 기능이 온전하고, 혈액량이 충분하며 근육펌프와 같은 물리적 기전이 제대로 작용해야 한다. 이러한 보상 기능 중 어느 하나라도 불충분하거나 제대로 작용하지 않게 되면 기립성 못견

담증이 나타나게 된다. 소아청소년에서 자주 발생하는 기립성 못견딤 증에는 초기 기립성 저혈압, 체위성 미주신경성 실신과 체위성 빈맥 증후군이 있다. 초기 기립성 저혈압은 기립에 의한 초기 일련의 반응이 지연되어 나타나는 증후군으로 기립 직후 현기증, 어지럼증, 빈맥 등의 증상이 나타나며 대부분의 경우 60초 이내에 증상이 소실되고 혈압 및 맥박도 안정화된다. 체위성 미주신경성 실신은 자율신경계 활동도의 갑작스러운 변화에 의해 혈압, 심박수, 뇌혈류량이 감소하여 의식을 소실하는 실신으로 정의된다. 체위성 빈맥증후군은 기립에 의해 유발되는 과도한 동빈맥(sinus tachycardia)으로 정의되며 기립과 관련한 어지럼증, 두통, 가슴 통증, 피곤 등의 증상이 거의 매일 나타나는 만성 기립성 못견딤증으로 분류된다. 체위성 빈맥증후군은 저혈량, 카테콜아민 항진 상태(high catecholamine status), 비정상적 국소 혈관 긴장도, 및 골격근의 근육 펌프 기능 저하와 같은 다양한 기전에 의해 발생하므로 치료 역시 기전에 따라 개별화되어야 한다. 두통, 만성 피로 증후군, 불면증, 및 섬유근통 증후군과 같은 비특이적이고 치료가 잘 안 되는 만성 신경계 질환과 기립성 못견딤증간의 연관성이 제시되고 있으므로 기립성 못견딤증에 대한 소아신경과 의사의 이해와 관심이 필요하다.

References

- Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci* 1999;317:75-7.
- Kavi L, Gammage MD, Grubb BP, Karabin BL. Postural tachycardia syndrome: multiple symptoms, but easily missed. *Br J Gen Pract* 2012;62:286-7.
- Rowell LB. Human cardiovascular control. New York: Oxford University Press, 1993.
- Gutkin M, Stewart JM. Orthostatic circulatory disorders: from nosology to nuts and bolts. *Am J Hypertens* 2016;29:1009-19.
- Sanders JS, Ferguson DW, Mark AL. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation* 1988;77:279-88.
- Lee T, Park J, Sung K. Tests for dysautonomia in dizziness. *Res Vestib Sci* 2010;9:S103-10.
- Schwartz CE, Stewart JM. The arterial baroreflex resets with orthostasis. *Front Physiol* 2012;3:461.
- Brack KE, Patel VH, Mantravardi R, Coote JH, Ng GA. Direct evidence of nitric oxide release from neuronal nitric oxide synthase activation in the left ventricle as a result of cervical vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2009;587:3045-54.
- Brack KE, Coote JH, Ng GA. Vagus nerve stimulation inhibits the increase in Ca^{2+} transient and left ventricular force caused by sympathetic nerve stimulation but has no direct effects alone--epicardial Ca^{2+} fluorescence studies using fura-2 AM in the isolated innervated beating rabbit heart. *Exp Physiol* 2010;95:80-92.
- Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *J Physiol* 2005;563:925-43.
- Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD, McLeod K. Decreased skeletal muscle pump activity in patients with postural tachycardia syndrome and low peripheral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1216-22.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995;70:617-22.
- Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics* 2013;131:968-80.
- Sheriff DD, Ndland IH, Toska K. Role of sympathetic responses on the hemodynamic consequences of rapid changes in posture in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108:523-32.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
- Stewart JM, Clarke D. "He's dizzy when he stands up": an introduction to initial orthostatic hypotension. *J Pediatr* 2011;158:499-504.
- Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Elliott L, Hahn H, et al. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991;115:871-6.
- Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519 Pt 1:1-10.
- Wieling W, Harms MP, Kortz RA, Linzer M. Initial orthostatic hypotension as a cause of recurrent syncope: a case report. *Clin Auton Res* 2001;11:269-70.
- Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157-65.
- Cho JY, Yeom HS, Yeom JS, Park JS, Seo JH, Park ES, et al. Initial orthostatic hypotension is possibly associated with autonomic dysfunction when diagnosed with a tilt table test. *J Korean Child Neurol Soc* 2012;20:201-8.
- Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. CHS collaborative research group. *Hypertension* 1992;19:508-19.
- Taneja I, Medow MS, Glover JL, Raghunath NK, Stewart JM. Increased vasoconstriction predisposes to hyperpnea and postural faint. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H372-81.
- Stewart JM. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr* 2002;140:404-11.
- Dan D, Hoag JB, Ellenbogen KA, Wood MA, Eckberg DL, Gilligan

- DM. Cerebral blood flow velocity declines before arterial pressure in patients with orthostatic vasovagal presyncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1039-45.
- 26) White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy* 2000;20:158-65.
- 27) Sheldon RS, Amuah JE, Connolly SJ, Rose S, Morillo CA, Talajic M, et al. Effect of metoprolol on quality of life in the prevention of syncope trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1083-8.
- 28) Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope. *J Pediatr* 2008;153:40-4.
- 29) Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;43:809-13.
- 30) Hadjikitou S, O'Callaghan P, Smith PE. The investigation of syncope. *Seizure* 2004;13:537-48.
- 31) Stewart JM. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). *J Pediatr* 2004;145:725-30.
- 32) Singer W, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Brands CK, Fischer PR, Low PA. Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *J Pediatr* 2012;160:222-6.
- 33) Zhao J, Han Z, Zhang X, Du S, Liu AD, Holmberg L, et al. A cross-sectional study on upright heart rate and BP changing characteristics: Basic data for establishing diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypertension. *BMJ Open* 2015;5:e007356.
- 34) Lin J, Han Z, Li X, Ochs T, Zhao J, Zhang X, et al. Risk factors for postural tachycardia syndrome in children and adolescents. *PLoS One* 2014;9:e113625.
- 35) Xu WR, Jin HF, Du JB. Pathogenesis and individualized treatment for postural tachycardia syndrome in children. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:2241-5.
- 36) Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82:308-13.
- 37) Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2858-68.
- 38) Zhang Q, Liao Y, Tang C, Du J, Jin H. Twenty-four-hour urinary sodium excretion and postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* 2012;161:281-4.
- 39) Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1214-25.
- 40) Parsaik AK, Singer W, Allison TG, Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, et al. Orthostatic intolerance without postural tachycardia: how much dysautonomia? *Clin Auton Res* 2013;23:181-8.
- 41) Novak P. Assessment of sympathetic index from the valsava maneuver. *Neurology* 2011;76:2010-6.
- 42) Zhang F, Li X, Ochs T, Chen L, Liao Y, Tang C, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a predictor for therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:315-20.
- 43) Deng W, Liu Y, Liu AD, Holmberg L, Ochs T, Li X, et al. Difference between supine and upright blood pressure associates to the efficacy of midodrine on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) in children. *Pediatr Cardiol* 2014;35:719-25.
- 44) Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000;342:541-9.
- 45) Zhang Q, Chen X, Li J, Du J. Orthostatic plasma norepinephrine level as a predictor for therapeutic response to metoprolol in children with postural tachycardia syndrome. *J Transl Med* 2014;12:249.