



# 기립성 조절장애 증후군

안민수

원주연세대학교 의과대학 내과학교실

Min-Soo Ahn, MD

Division of Cardiology Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea

Received: January 8, 2016

Revision Received: April 20, 2016

Accepted: June 29, 2016

Correspondence: Min-Soo Ahn, MD

Division of Cardiology Yonsei University Wonju College of Medicine, 20, Ilsan-ro, Wonju-si, Gangwon-do 26426, Republic of Korea

Tel: +82-33-741-0917

Fax: +82-33-741-1219

E-mail: ahnn0102@medicus.co.kr

Copyright © 2016 The Official Journal of Korean Heart Rhythm Society Editorial Board and MMK Communications Limited

## Orthostatic Intolerance Syndrome

### ABSTRACT

Orthostatic intolerance is the inability to tolerate an upright posture as a consequence of varying degrees of autonomic nervous system dysfunction. Orthostatic intolerance syndromes can be classified into at least 3 categories: 1) orthostatic hypotension, 2) neurally mediated (reflex) syncope, and 3) postural orthostatic tachycardia syndrome. In this review, we discuss the pathophysiology and etiologies of orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome, and propose their diagnostic and therapeutic alternatives.

**Key Words:** ■ Orthostatic Intolerance ■ Orthostatic Hypotension ■ Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

## 서론

누운 자세에서 기립을 하게 되면 중력에 의하여 약 500 mL의 혈액이 횡경막 하부로 흘러가 용적 수용 혈관인 정맥으로 쏠리게 되는 혈액학적 반응을 보인다. 이로 인해 갑작스러운 중심 혈액량 감소와 심실의 전부하 감소, 심박출량의 감소와 혈압의 감소가 일어나게 된다. 기립에 의한 혈압 저하가 일어나면 장기의 관류압을 유지하기 위해 즉각적으로 신경조절계가 활성화된다. 경동맥동과 대동맥궁에 압력수용체가 있어 혈압이 떨어지게 되면 수초 내 압력수용체가 활성화되고, 심박수와 심근 수축력이 증가하며, 말초혈관 저항이 증가하게 된다. 또한 근육, 피부, 지방의 동맥이 수축하여 기립 시 하지의 혈관 저항을 증가시키게 된다. 궁극적으로 1분 이내에 혈압의 안정화가 이루어진다. 하지만 30분 이상 지속적으로 기립 상태를 유지하면 정맥

혈류의 저류 효과 외에 횡경막 하부 모세혈관의 정류압이 증가하여 수분의 이동이 일어나 중심 혈액량과 심박출량의 15-20%가 감소하게 된다.<sup>1</sup> 이런 경우 혈장량을 유지하기 위하여 renin-angiotensin-aldosterone계와 같은 신경-내분비 기전이 활성화된다. 하지만 장시간의 기립에도 가장 중요한 항상성 유지 기전은 압력수용체 매개 혈관 저항의 증가이다. 이러한 보상 기전이 작용하지 않는 경우 기립성 저혈압이 발생하고, 뇌혈류량이 감소하여 의식 소실이 기립 초기 또는 후기에 발생할 수 있다.<sup>2</sup>

기립성 조절장애 증후군은 기립 상태를 견딜 수 없는 것으로 정의하며, 다양한 정도의 자율신경계 이상에 의해 발생한다. 이는 기립성 저혈압, 신경 매개성 실신, 체위성 기립성 빈맥 증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)으로 나뉜다.<sup>3</sup>

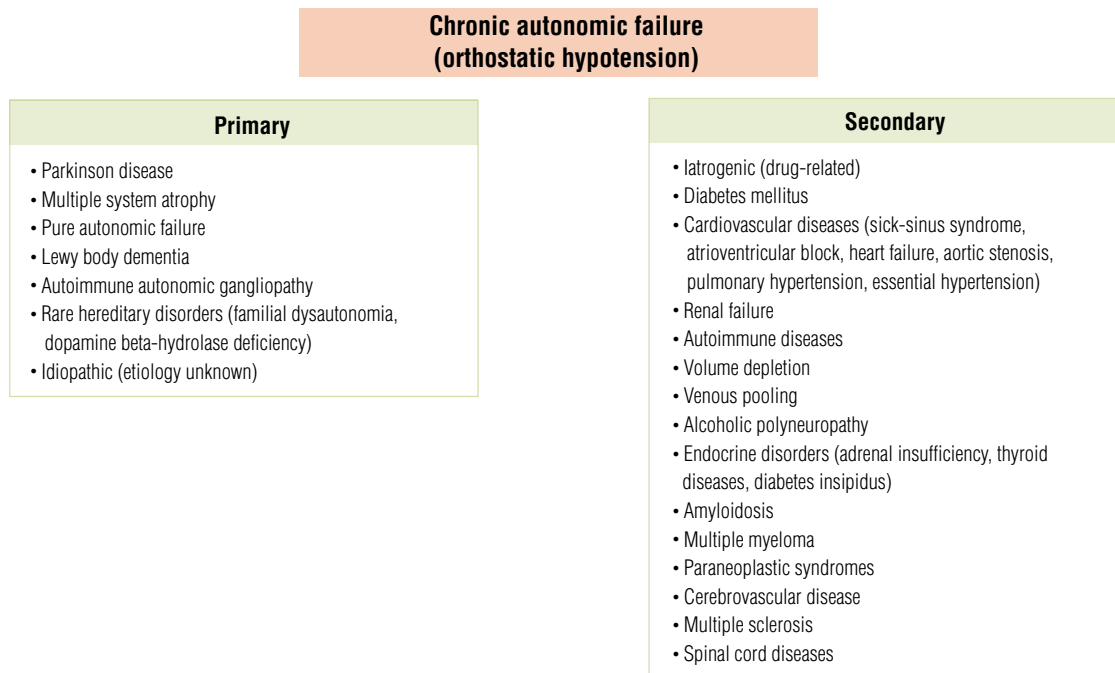


Figure 1. Classification of orthostatic hypotension.

## 기립성 저혈압

기립성 저혈압은 기립 시 정상적으로 발생하는 정맥환류 감소에 대해 보상하는 적응 기전에 이상이 있을 때 발생하며, 자율신경계 장애의 주요한 임상 증상이다. 기립성 저혈압 발생은 구조적 또는 기능적 교감신경계의 차단이나 교감신경 유출을 반사적으로 조절하는 과정에 이상이 발생하였음을 시사한다. 기립성 저혈압은 실신의 두 번째 흔한 원인이며 약 15%를 차지한다.<sup>4</sup> 기립성 저혈압은 일차성 또는 이차성으로 분류되며 급성과 만성형으로 나눈다(Figure 1).

기립성 저혈압은 뇌관류 저하를 유발하여 오심, 피로, 어지럼증, coat-hanger pain, 시력흔락의 증상이 나타날 수 있으며, 궁극적으로 실신을 유발할 수 있다. 증상은 아침 기상 후 더 심하고 흔하게 나타나며, 발열, 음주, 운동 후와 같이 탈수와 정맥 저류를 유발하는 상황에 의해 더 잘 나타난다.<sup>5</sup> 또한 자율신경 장애를 가지고 있는 환자에서 식후 저혈압이 더 잘 나타나는데, 위장의 팽창에 의하여 혈관 확장성 펩타이드가 많이 분비되고, 내장혈관에 혈액이 저류되기 때문이다. 또한 흔한 증상 중 하나는 야간 빈뇨이다. 누워있는 동안 말초혈관의 혈액들이 중심혈관으로 다시 순환하며 누운 자세에서 혈압이 증가하여 나트륨 배설이

증가하기 때문이다. 그러므로 이런 환자들은 밤 사이 혈관 내 용적이 줄어들게 되고 아침에 혈압 저하가 심해지는 경향을 보인다.

기립성 저혈압은 임상적으로 3가지로 분류한다. 전형적인 기립성 저혈압은 기립 시 30-180초 이내에 수축기 혈압이 20 mmHg, 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 감소하는 것으로 정의하고, 고혈압 환자에서는 혈압이 30/15 mmHg 이상 감소하는 것으로 정의한다.<sup>6</sup> 지연성 기립성 저혈압은 기립 시 적응 기전 장애가 서서히 나타나는 것으로 기립 시 혈압 저하가 3-45분 사이에 나타나는 것을 말한다. 이는 자율신경계 장애가 심하지 않은 것을 반영하며, 나이와 연관된 보상 기전 장애와 전부하에 의존적인 심장을 가진 고령의 환자에서 발생한다. 지연성 기립성 저혈압은 반사 실신과는 다르게 서맥이나 휴지기가 나타나지 않는다. 초기 기립성 저혈압은 일시적인 혈압 강하(수축기 혈압 40 mmHg, 이완기 혈압 20 mmHg 이상)가 30초 이내에 나타나는 것으로 정의한다.<sup>2</sup> 정맥혈 회귀의 감소와 신경 매개의 보상으로 인한 혈관 수축의 부조화가 짧은 기간 동안 나타나는 발생 기전을 갖는다. 초기 기립성 저혈압은 자발적으로 기립을 할 때에만 나타나고, 기립경 검사에서는 혈압 저하가 가볍게 나타나거나 혈압 저하가 없다.

## 진단

기립성 저혈압은 기립경 검사를 이용하거나, 또는 체위에 따른 혈압을 측정하여 기립 시 혈압이 저하되는 것을 증명하여 진단한다. 기립성 저혈압은 나이가 많아질수록 빈도가 증가하기 때문에 70세 이상의 인구 중 약 1/3에서 나타날 수 있다는 보고가 있다. 따라서 70세 이상에서는 체위에 따른 혈압을 일상적으로 측정하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 하지만 70세 미만에서는 기립성 저혈압이 의심되는 증상이 있을 때만 기립경 검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.<sup>7</sup>

## 치료

환자 교육은 기립성 저혈압 치료에 있어 가장 중요한 부분이다. 환자가 기립으로 인한 혈액학적 변화와 저혈압이 발생하는 기전을 이해하는 것이 중요하다. 또한 악화인자를 인식하고, 실신을 악화시키는 인자를 회피하는 방법을 배우며, 혈압이 떨어지는 것을 막을 수 있는 대책을 배우는 것이 중요하다(Table 1).

비약물적 치료가 효과적임에도 불구하고 증상이 지속되는 환자는 약물 치료를 할 수 있다. 이러한 약물 치료의 효용성에 대해서는 의문시 되고 있으나, droxidopa와 midodrine은 임상 연구에서 기립성 저혈압에 효과가 있는 것으로 보고되었다.<sup>8,9</sup> Droxidopa와 midodrine의 반감기는 약 3 시간으로 짧기 때문에 야간 고혈압을 피하기 위하여 주간 투여하는 것이 좋다. Droxidopa는 초기 용량으로 100 mg을 1일 3회 투약하여 증상의 호전 여부를 보면서 3-7일 간격으로 최대 600 mg 1일 3회 복용까지 증량한다. 부작용으로는 두통, 어지럼증, 오심, 고혈압의 악화 등이 5-10%에서 나타날 수 있다. Midodrine은 투약 1시간 후 평균적으로 기립시 수축기 혈압을 10-15 mmHg 정도 상승시킨다. 부작용으로 배뇨장애나 입모감이 10-15%에서 나타날 수 있다. 용량은 5 mg 1일 3회 투약에서 시작하여 10 mg 1일 3회까지 증량할 수 있다. 혈장 증량제인 fludrocortisone은  $\alpha$ -adrenergic 수용체의 민감도를 증가시켜 혈관 수축제에 상호보완적 역할을 한다. 시작 용량은 0.1 mg 1일 1회 복용으로 시작하여 0.3 mg을 넘어서는 안 된다. 부작용으로 폐부종, 복수와 혈압이 악화될 수 있으며, 저칼륨증이 생길 수

Table 1. Therapeutic options in symptomatic orthostatic hypotension

### Pharmacological treatments

Midodrine (2.5-10 mg 2 or 3 times per day)

Droxidopa (100-600 mg 3 times per day)

Pyridostigmine (30-60 mg 2 or 3 times per day)

Fludrocortisone (0.05-0.3 mg daily)

Ephedrine/pseudoephedrine  
(25/30-50/60 mg 3 times per day)

Desmopressin (nasal spray, 5-40 mg daily; oral formulation, 100-800 mg daily)

Avoidance of antihypertensive drugs: nitrates, long-acting calcium channel blockers, and diuretics

Withdrawal, dosage reduction, or bedtime administration of antihypertensive drugs (short-acting preferred)

### Devices

Pacemakers/cardiac resynchronization therapy

있다. 그러므로 심부전, 신부전, 고혈압 환자에서는 사용 금기이다. 약물 치료에 있어 고려해야 할 중요한 점은 심혈관계 질환의 동반이다. 허혈성 심장질환, 심부전, 부정맥, 고혈압 등에 쓰이는 약물이 기립성 저혈압을 악화시키므로 맞춤형 치료가 필요하다. 24시간 혈압 측정을 시행하고, 속효성 항고혈압제를 야간에 투약하는 것이 좋다. 최대 효과가 2-6시간 사이에 일어나고 반감기가 12시간을 넘지 않는 약물을 선택하는 것이 중요하다. 주간 혈압 상승은 상대적으로 중요성이 떨어지지만 야간 고혈압은 160/90 mmHg를 넘으면 치료가 필요하다. 결론적으로 야간 혈압의 절대치를 낮추며 수면 중 혈압이 정상적으로 감소하는 현상(dipping)을 유지하는 것이 중요하다. 하지만 이러한 치료에도 불구하고 기립성 저혈압 증상이 지속되면 혈압 치료를 중단하는 것이 유일한 방법이다.

## 체위성 기립성 빈맥 증후군(POTS)

POTS의 혈액학적 특징은 기립 시 혈압은 유지되지만, 맥박수가 과도하게 증가하고 이와 관련된 증상이 발생하며, 이러한 증상이 누우면 호전되는 것이 특징이다.

## 진단

POTS의 진단 기준은 기립 후 10분 이내에 기립성 저혈압(혈압 감소 >20/10 mmHg)의 발생 없이 맥박이 30회 이상 증가하며, 이로 인한 기립성 조절장애 증상이 최소 6개월 이상 지속되는 것으로 정의한다(Table 2).<sup>10</sup>

기립성 빈맥은 일중 변화가 있기 때문에 진단의 민감도를 높이기 위하여 아침에 체위에 따른 활력징후를 측정하는 것이 좋다. 증상은 심계항진, 경미한 어지럼증, 흉부 불쾌감, 호흡곤란과 같은 심인성 증상과 머리에 구름이 낀 듯한 증상, 두통, 오심, 떨림, 시야장애, 터널시, 수면장애, 운동 불내성, 피로 등과 같은 비심인성 증상이 있다. 80-85%의 환자가 가임기 여성이며, 임신이나 수술, 바이러스 감염과 같은 스트레스 상황 이후 증상이 시작되고, 생리주기 주변으로 증상이 악화된다.<sup>11</sup> 많은 환자에서 과민성대장증후군, 과대 운동 관절, 땀샘조절장애가 동반되어 있다. 특이한 소견으로 50% 가량의 환자에서 차가운 것이 닿았을 때 무릎 하부의 다리가 청색으로 변하는 말단청색증(acrocyanosis)이 있다. POTS 환자는 종종 공황장애와 같은 불안장애를 동반하는 경우가 있다.

## 병태생리

POTS 환자에서 혈중 norepinephrine이 높게 나타나지만 이는 역설적인 현상으로 자율신경계 신경병증이 기전으로 추정되고 있다. 몇몇 환자에서 선택적으로 하지에 교감신경계 신경차단이 있는 것으로 알려져 있으며, 하지에서 norepinephrine 분비가 감소되어 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>12</sup> 혈중 norepinephrine이 증가되는 현상은 부분적인 자율신경계 장애, 또는 저혈량증으로 인하여 이차적으로 발생하는 것이다. 유전학적으로는 환자의 친척에서 norepinephrine 운송체의 기능 상실을 유발하는 돌연변이(point mutation)가 보고되고 있다. 이로 인하여 norepinephrine의 청소율이 감소하여 혈중 농도가 상승한다고 보고하고 있다.<sup>13</sup> 많은 수의 POTS 환자가 혈장량이 감소된 상태로 보고되고, 기립 시 renin과 aldosterone의 활성도가 정상 혈장량을 가진 사람에 비하여 부적절하게 감소되어 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 renin-angiotensin-aldosterone계의 이상이 염분 재흡수

Table 2. Criteria for the postural tachycardia syndrome

Heart rate increases $\geq 30$ bpm from supine to standing (10 minutes)
Symptoms worsen with standing and improved with recumbence
Symptoms last $\geq 6$ months
Absence of other overt cause of orthostatic symptoms or tachycardia (e.g., active bleeding, acute dehydration, medications)

이상과 저혈량증을 유발하여 POTS의 병태생리에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>14</sup>

## 치료

한결같이 효과적인 치료는 없으며, 다양한 치료의 병합이 필요하다. 우선적으로 가역적인 원인을 치료하는 것이 중요하다. 탈수와 과도한 더위 같은 악화인자를 피해야 하며, 적절한 수분과 염분을 섭취하도록 한다. 탄력 스타킹은 말초정맥의 혈액 충혈을 막아 치료에 도움을 줄 수 있다. 운동 직후에 환자가 매우 힘들게 느낄 수 있으나, 장기 예후를 향상시킬 수 있기 때문에 POTS 환자에게 운동을 권유하는 것이 좋다.

약물 치료는 FDA 공인을 받은 것이 없다. 우선적으로 빈맥을 악화시킬 수 있는 약물(이노제, 혈관확장제, norepinephrine 운송체 차단제)을 중단하는 것이다. 저혈량증이 있는 환자에서는 fludrocortisone을 사용할 수 있다. 신장에서 수분 흡수를 증가시키는 혈장 확장제인 desmopressin을 단기간 사용할 수 있고, 말초혈관 수축 장애와 연관되어 발생하는 체위성 기립성 빈맥증후군에는 midodrine이 도움이 된다. 베타차단제는 빈맥을 조절하기 위해 흔하게 쓰이는 약이나 POTS 환자에서는 베타차단제를 사용할 경우 심하게 피로감을 느껴 치료를 견딜 수 없는 경우가 있다. 저용량의 베타차단제인 propranolol 10-20 mg으로 기립 시 맥박수를 효과적으로 낮출 수 있다.<sup>15</sup> Acetylcholinesterase 억제제인 pyridostigmine 30-60 mg 1일 3회 투여가 증상 완화에 도움이 되었다는 보고도 있다.<sup>16</sup> 중추 교감신경이 과흥분된 환자에서 중추 교감신경 차단제를 사용할 수 있다. Clonidine 0.1-0.2 mg 2-3회 투여가 심장

Table 3. Treatments for the postural tachycardia syndrome

Primarily aerobic exercise with some leg-based resistance exercises  
Initially avoid upright exercises and focus on rowing machines, swimming, and recumbent cycles

Augment blood volume/venous return

Increase water intake target, 8–10 cups/d (2–2.5 L/d)  
Increase NaCl intake by diet or tablets target, 8–10 g/d

Intravenous saline (immediate effect) 1 L over 1–2 h short-term emergency treatment  
Panty hose–style compression stockings 30–40 mm Hg counterpressure

Fludrocortisone 0.1–0.2 mg/d orally  
Desmopressin 0.2 mg orally 1 time for occasional use

Hemodynamic agents

Withdraw drugs that block the norepinephrine transporter (tricyclic antidepressants, ADHD drugs, and SNRI antidepressants)  
Propranolol 10–20 mg orally 3–4 times a day

Pyridostigmine 30–60 mg orally 3 times a day  
Midodrine 5–10 mg orally every 4 h in 3 doses (not close to bedtime)

Other

Modafinil 100 mg orally twice a day

ADHD; attention deficit hyperactivity disorder; SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors.

박동수 안정에 도움이 되며, methyldopa 125–250 mg 1일 2회 투여는 반감기가 길기 때문에 환자가 더 잘 견딘다(Table 3).

## 결론

기립성 저혈압은 일반 인구 집단에서 6% 정도 나타나는 흔한 현상으로 나이가 들수록, 동반질환이 있을수록 빈도가 증가한다. 기립성 저혈압의 치료는 약물, 비약물 치료가 있지만 모두 만족스럽지는 못하다. 향후 기립성 저혈압에 작용하는 기전을 연구하고 새로운 치료법과 예방 방법을 찾는 데 주력해야 할 것이다.

POTS는 과도한 교감신경계 항진과 연관되어 있으며, 저혈량증이 있는 경우가 많다. 따라서 저혈량증을 교정하고 과도한 교감신경계 항진을 억제하는 것이 증상 완화에 도움이 될 수 있다.

## References

- 1) Harms MP, Wesseling KH, Pott F, Jenstrup M, Van Goudoever J, Secher NH, Van Lieshout JJ. Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97:291-301.
- 2) Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*. 2013;273:322-335.
- 3) Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.
- 4) Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55:339-344.
- 5) Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1741-1751.
- 6) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelmsky T, Cortelli P, Gibbons CH,

- Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21:69-72.
- 7) Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:848-860.
- 8) Keating GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs*. 2015;75:197-206.
- 9) Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.
- 10) Raj SR. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2006;6:84-99.
- 11) Peggs KJ, Nguyen H, Enayat D, Keller NR, Al-Hendy A, Raj SR. Gynecologic disorders and menstrual cycle lightheadedness in postural tachycardia syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118:242-246.
- 12) Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, Biaggioni I, Ertl A, Black B, Robertson D. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:1008-1014.
- 13) Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med*. 2000;342:541-549.
- 14) Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, Robertson D. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111:1574-1582.
- 15) Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, Robertson D. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120:725-734.
- 16) Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:750-755.