



기립못견딤증 환자의 기립 시 혈압 저하 양상에 따른 기립저혈압의 세부 분류

이재준 이 형 김현아

계명대학교 의과대학 신경과학교실

A Detailed Classification of Neurogenic Orthostatic Hypotension According to the Pattern of Orthostatic Blood Pressure Drop in Patients with Orthostatic Intolerance

Jae-Joon Lee, MD, Hyung Lee, MD, PhD, Hyun Ah Kim, MD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Address for correspondence

Hyun Ah Kim, MD
Department of Neurology, Keimyung
University School of Medicine, 1095
Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601,
Korea
Tel: +82-53-258-7835
Fax: +82-53-258-7840
E-mail: kha0206@dsmc.or.kr

Received October 18, 2023
Revised November 30, 2023
Accepted November 30, 2023

Background: To investigate the patterns of blood pressure (BP) decrement during the tilt, to compare the pattern of orthostatic hypotension (OH) and sympathetic index (SI) from the Valsalva maneuver (VM), and to identify whether the pattern of OH can predict the severity of autonomic failure.

Methods: From January 2015 to July 2017, 551 consecutive patients with neurogenic OH were enrolled. All patients performed a standardized battery of autonomic tests, including the head-up tilt (HUT) test and VM using Finometer devices for recording beat-to-beat BP. SIs were calculated from the VM. The composite autonomic severity score (CASS) adrenergic subscore was also obtained to evaluate the severity of sympathetic adrenergic failure.

Results: We classified OH into nine groups according to the patterns of orthostatic BP decrement during HUT. The two most common patterns of OH were classic stable OH (n=193) and classic OH with delayed normalization (n=102). Patients with classic stable OH and classic OH with delayed worsening had a more severe degree of sympathetic adrenergic failure as assessed with SI 5 and SI 4 from the VM, and a higher CASS adrenergic subscore than patients with other patterns of OH. There were no differences of autonomic parameters between the two delayed OH groups.

Conclusions: The different patterns of orthostatic BP decrement may reflect underlying different pathophysiologic mechanisms causing OH. The pattern of orthostatic BP decrement can help to predict the degree of sympathetic adrenergic autonomic failure.

J Korean Neurol Assoc 42(2):116-125, 2024

Key Words: Hypotension, orthostatic, Sympathetic nervous system disease, Autonomic dysfunction

서론

기립못견딤증후군(orthostatic intolerance syndrome)은 바로 선 자세에서 발생하고 누웠을 때 호전되는 증상으로 정의한다. 기립어지럼이 기립못견딤증후군의 가장 흔한 증상으로 알려져 있으나 위약, 피로감, 심계항진, 인지 저하, 시

력 혼탁(visual blurring), 불안감, 떨리는 느낌(tremulousness), 오심, 불쾌감, 호흡 곤란, 발한 등의 증상 또한 흔히 발생한다.¹⁻³ 이러한 증상은 기립저혈압(orthostatic hypotension, OH)과 기립빈맥증후군(paroxysmal orthostatic tachycardia syndrome), 혈관미주신경실신(vasovagal syncope)에 동반될 수 있다.

기립저혈압은 기립 시 혹은 기립경사검사(head-up tilt test) 시 3분 이내에 수축기혈압(systolic blood pressure)이 20 mmHg 이상 혹은 이완기혈압(diastolic blood pressure)이 10 mmHg 이상 지속적으로 저하된 상태로 정의한다.⁴ 기립저혈압에서 혈압 변화 정도의 최소 기준은 잘 정의되어 있지만 혈압 변화의 최소 기간은 아직 불분명하다. 뿐만 아니라 기립경사검사 시 나타나는 혈압 감소 정도나 혈압 변화의 시작 시점 또한 매우 다양하다. 일부 환자는 기립저혈압 발생 이후 급격한 혈압 회복을 보이는 반면 또 다른 일부는 기립경사검사를 시행하는 동안 지속적인 혈압 저하를 보였다. 기립경사검사 시 나타나는 다양한 혈압 변화 양상은 다양한 기립저혈압 유발 기전과 보상 반응의 장애 정도와 연관되어 있을 것으로 보인다.

다양한 기립저혈압 양상에 따른 혈압 변화 양상에 대한 이전의 연구들은 누운 자세에서의 고혈압(supine hypertension) 또는 기립저혈압 발견까지 필요한 최소 기립 시간에 주목했다.^{1,5-7} 또 다른 연구는 자율신경 부전에 기인하지 않은 비신경성 기립저혈압(non-neurogenic OH) 환자를 포함하였다.¹ 최근 한 연구는 신경성 기립저혈압(neurogenic OH) 환자에서 기립 시 나타나는 기립저혈압의 양상을 분석하였으나 저자들은 지속적 박동 간 혈압 감시 대신 매분 수동 혈압(manual blood pressure)을 측정하여 조기 기립저혈압 혹은 반복성 일시적 기립저혈압 등의 순간적인 기립저혈압 삽화(episode)를 놓쳤을 가능성이 있다.⁷ 자율신경 손상 정도를 정량화하는⁸ 복합자율증등도 점수(composite autonomic severity score, CASS) 또한 연구에 포함되지 않았다. 이러한 연구들은 기립저혈압의 양상을 통한 자율신경 부전 정도의 예측 가능성에 대한 결정적 단서를 제공하지 못했다. 따라서 본 고에서는 기립경사검사 동안 나타나는 혈압 저하의 양상을 세분화하고 이러한 양상이 자율신경 부전의 정도와 관련이 있는지를 분석하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 후향 연구로 기립어지럼, 아찔함(lightheadedness), 피로감 혹은 실신 등의 기립못건딤증으로 시행한 자율신경검사 및 임상 정보에 대하여 의무기록을 분석하였다. 2015년 1월부터 2018년 7월까지 계명대학교 동산의료원 자율신경검사실에 내원한 기립못건딤증 환자 중 기립경사검사 시 기립저혈압이 발생한 551명을 대상으로 하였다. 이 연구에서는 기립 3분 이내 수축기혈압 20 mmHg 이상, 이완기혈압 10 mmHg 이상 저하되어 기립저혈압이 확인된 환자, 다계통위축증, 파킨슨병 혹은 당뇨병 말초자율신경병증 등 기립저혈압의 원인이 되는 명확한 신경계 이상을 지닌 환자, 교감신경지표(sympathetic index, SI)로 나타나는 모든 혈액학적 반응을 발살바법을 통해 성공적으로 측정된 경우를 포함하였다. 다계통위축증, 파킨슨병, 당뇨병신경병증 등 신경성 기립저혈압을 유발할 수 있는 특정 질환들은 각각 국제적으로 인정된 진단기준을 통해 진단되었다. 환자의 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 다계통위축증, 파킨슨병, 말초신경병을 포함한 이전 병력과 기립저혈압에 영향을 줄 수 있는 항파킨슨제, 항고혈압제, 이노제, 항뇌전증제, 전립선비대증 치료제, 피임제, 수면제, 항우울제, 항정신병제 등의 약제⁹ 복용력 및 검사 전 약제 중단 여부에 대한 자료를 조사하였다. 또한 모든 환자에 대해 한국형 기립성 증상 등급 척도(Korean version of the orthostatic grading scale, KOGS)¹⁰를 이용하여 기립저혈압 증상의 중증도를 측정하였다.

2. 방법

1) 자율신경검사

모든 환자에서 박동 간 혈압을 측정하기 위한 Finometer 장비(FMS; Finapres Measurement Systems, Arnhem, Netherlands)를 이용하여 기립경사검사와 발살바수기^{11,12}가 시행되었다. 기립경사검사는 최소 10분 이상 누워 있는 자세를 취한 후 테이블을 70° 기울여 세우는 방식으로 시행하

였다. 기립경사검사를 통해 평균 혈압 감소의 시간, 정도 및 지속 기간이 측정되었고 기립경사검사 동안 실신이나 어지럼 등을 포함한 동반 증상 유무에 대한 정보도 연구에 포함되었다. Finometer를 사용한 박동 간 혈압 감시 동안 수동 혈압계(Tycos, Skaneateles Falls, NY, USA)를 동시에 이용하여 기준 혈압 및 기울임 후 매분 혈압을 수동으로 측정하여 Finometer를 통해 측정된 혈압과 동일한지 검토되었다. 발살바수기는 누워 있는 자세에서 40 mmHg의 압력으로 15초 동안 압력계를 불다가 이완시키며 심박수와 혈압의 변화를 측정하였다. 발살바수기를 통해 교감신경성 아드레날린 부전을 정량화하는 자율신경지표가 측정되었으며 이는 초기 2상의 감소(SI 1), 후기 2상의 정도(SI 2), 후기 2상 종료 시점과 기준 시점 간 수축기혈압 차이(SI 3), 4상의 정도(SI 4), 3상 때 혈압이 가장 낮은 시점에서 발살바수기 전의 기준값까지 회복하는 혈압 회복 시간(pressure recovery time [PRT], SI 5) (Supplementary Fig.) 그리고 아드레날린성 압력반사 민감지수(adrenergic baroreflex sensitivity index, SI 6)를 포함한다.^{13,14} Flat-top 반응을 보이거나 발살바수기를 실패한 환자는 연구에서 제외되었다. 기립경사검사와 발살바검사를 기반으로 발살바수기에서 PRT가 5초 이상으로 증가하면서 기립저혈압이 나타난 환자들을 신경성 기립저혈압으로 정의하였다.¹⁵ 심호흡심박동반응(heart rate response to deep breathing)은 누운 자세에서 심전도를 부착하고 분당 6번의 일정한 속도로 8회 동안 최대한 깊은 호흡을 유도하며 나타나는 심박수 변화 중 가장 큰 변동이 나타나는 5회의 값을 선택하여 평균치를 계산하여 측정하였다. 정량땀분비축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test)는 Q-sweat 장비(WR Medical Electronics, Maplewood, MN, USA)를 이용해 아래팔 내측, 다리 근위부, 다리 원위부, 발 근위부 총 4군데에서 10% 아세틸콜린 용액을 이용한 이온이동법(iontophoresis)을 사용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀을 건조한 공기로 증발, 배출시켜 상대적인 습도의 증가를 측정하는 방법으로 시행하였다. 신경성 기립저혈압 환자의 교감신경성 아드레날린 부전의 정도는 나이나 성별로 인한 교란 효과를 반영한 아드레날린성 CASS로 결정되었다.⁸ 모든 자율신경검사는 검사실 내의 온도가 23°C, 습도가 50% 정도로 일

정하게 유지되는 조용한 환경에서 시행되었다. 자율신경검사에 영향을 주거나 기립저혈압을 유발할 수 있는 약물은 안전하다고 판단될 경우 반감기 5배에 해당되는 시간 동안 중단되었다. 검사 시행 6시간 전부터는 커피, 음식, 니코틴의 섭취를 금지하였다.

2) 기립저혈압의 분류

본 연구에서는 먼저 신경성 기립저혈압을 혈압 강하의 시점에 따라 조기 기립저혈압, 일반 기립저혈압, 지연 기립저혈압, 반복 일시 기립저혈압으로 분류하고 다시 혈압 강하의 회복 또는 악화 양상에 따라 일반 기립저혈압을 5가지 그룹으로, 지연 기립저혈압을 2가지 그룹으로 다시 나누어 총 9개 군으로 분류하였다.

(A) 조기 기립저혈압(early OH)은 기립 30초 이내 40 mmHg 이상의 수축기혈압 감소를 보이지만 30초 이내에 기립저혈압이 사라지는 경우로 기립저혈압의 지속 시간이 30초 미만이다.

(B) 일반 기립저혈압(classic OH)은 기립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 감소 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압 감소를 보이는 경우이다.

(B1) 조기 정상화를 보이는 일반 기립저혈압(classic OH with early normalization)은 기립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압 감소를 보이지만 첫 혈압 저하 후 30초에서 3분 사이에 기립저혈압이 사라지는 경우로 기립저혈압의 지속 기간이 30초에서 3분 사이이다.

(B2) 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압(classic OH with delayed normalization)은 기립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압 감소를 보이지만 기립저혈압 지속 시간이 3-19분 사이로 20분 이전에 증상이 호전되는 경우이다.

(B3) 안정 일반 기립저혈압(classical stable OH)은 기립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압이 감소한 상태가 계속 지속되나 다시 누운 자세를 취하기 전에는 10 mmHg 이상의 추가적인 혈압 감소나 회복 없이 기립저혈압이 지속되는 경우이다.

(B4) 진행 일반 기립저혈압(classic progressive OH)은 기

립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압이 감소하여 계속 지속되나 기립저혈압 발생 1분 후로부터 추가적인 혈압 감소가 10 mmHg 이상 지속되어 점점 더 나빠지는 경우이다.

(B5) 지연 악화를 보이는 일반 기립저혈압(classic OH with delayed worsening)은 기립 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압이 감소하여 계속 유지되나 적어도 최초 3분간은 혈압 변화가 없다가 3분 후 20 mmHg 이상의 추가적인 혈압 감소가 나타나는 경우이다.

(C) 지연 기립저혈압(delayed OH)은 기립 3분 이후 20 mmHg 이상의 수축기혈압 감소 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압 감소를 보이는 경우이다.

(C1) 안정 지연 기립저혈압(delayed stable OH)은 기립 3분 이후 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압이 감소하여 계속 유지되나 다시 누운 자세를 취하기 전에는 10 mmHg 이상의 추가적인 혈압 감소나 회복 없이 기립저혈압이 지속되는 경우이다.

(C2) 진행성 지연 기립저혈압(delayed progressive OH)은 기립 3분 이후 20 mmHg 이상의 수축기혈압 혹은 10 mmHg 이상의 이완기혈압이 감소하여 계속 유지되며 기립저혈압 발생 1분 후로부터 추가적인 혈압 감소가 10 mmHg 이상 지속되어 점점 더 나빠지는 경우이다.

(D) 반복 일시 기립저혈압(recurrent transient OH)은 순간적으로 발생하고 곧바로 회복되는 기립저혈압이 2회 이상 반복적으로 발생하는 경우이다.

3. 통계 분석

범주형 자료의 백분율 비교를 위해 카이제곱 검정 검사를 사용하였다. 기립저혈압 분류 간 혹은 일반 기립저혈압 양상 간의 전반적인 차이를 분석하기 위해 순위 분산분석(analysis of variance on ranks, Kruskal-Wallis test)을 시행하였다. Kruskal-Wallis test에서 유의성을 보이는 경우 두 그룹 간의 비교를 위해 Dunn's post-hoc test를 시행하였다. 그리고 Mann-Whitney U 검사를 안정 및 진행 지연 기립저혈압 그룹 간 비교 시 사용하였다. 수집된 자료는 SPSS window

version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

총 511명의 신경성 기립저혈압 환자가 연구에 포함되었다. 환자의 68%은 남성이었다. 전체 대상의 평균 연령은 67.0 ± 12.3 세였다. 환자 중 당뇨는 186명, 다계통위축증은 13명, 파킨슨병은 74명, 말초신경병은 69명이었다. 기립경사검사와 발살바법을 모두 시행한 환자들이 포함되었고 1명의 환자에서

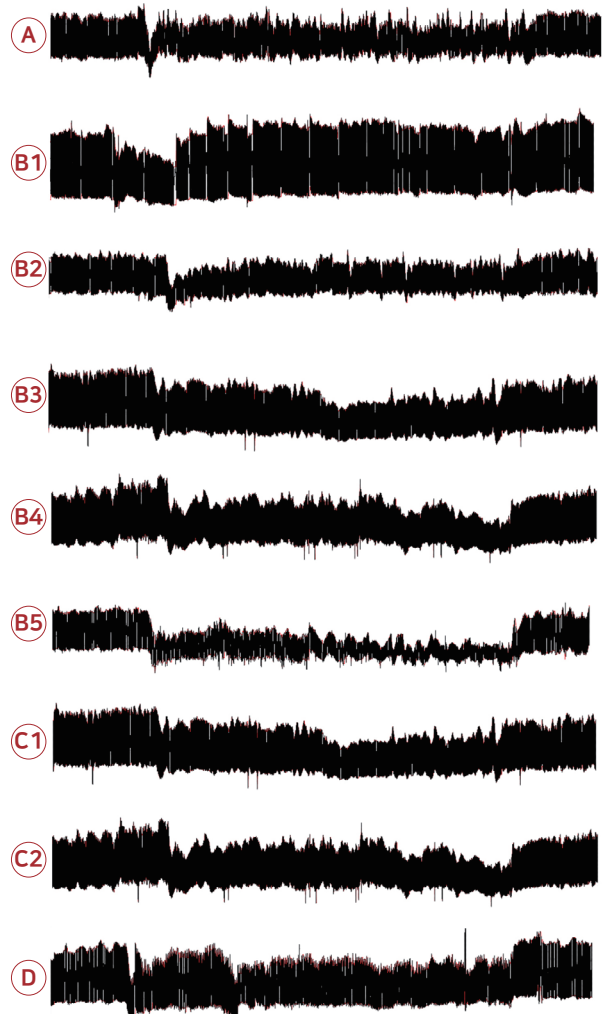


Figure 1. Representative cases showing nine different patterns of orthostatic hypotension (OH). (A) Early OH. (B1) Classic OH with early normalization. (B2) Classic OH with delayed normalization. (B3) Classic stable OH. (B4) Classic progressive OH. (B5) Classic OH with delayed worsening. (C1) Delayed stable OH. (C2) Delayed progressive OH. (D) Recurrent OH.

심호흡박동반응이, 196명의 환자에서 정량파분비축삭반사검사가 시행되지 않았다. 신경성 기립저혈압의 혈압 강하 시점과 혈압 강하의 회복 또는 악화 양상을 모두 고려하여 전체 9개 분류로 나누었다. 9가지 신경성 기립저혈압의 전형적인 양상의 구체적인 예는 Fig. 1에 나타내었다.

1. 혈압 강하 시점에 따른 기립저혈압 그룹 간의 비교

혈압 강하 시점에 따른 기립저혈압 분류 간 발생 빈도 차이를 비교하였다. 일반 기립저혈압이 두드러지게 가장 많았고(n=446, 81%) 그 다음으로는 지연 기립저혈압이 많았다

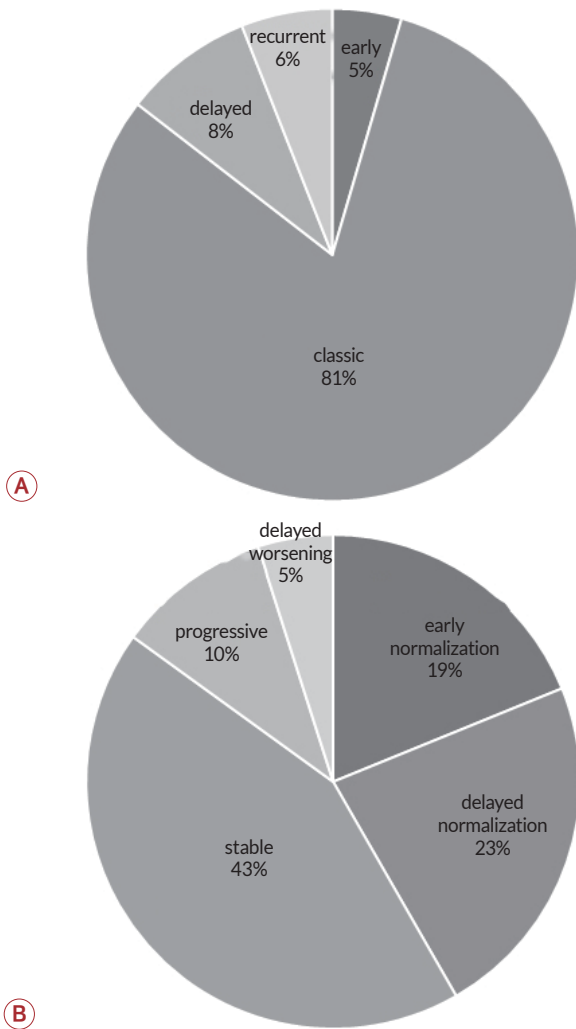


Figure 2. Percentage of patients with different patterns of orthostatic hypotension (A) and classic orthostatic hypotension (B).

(n=47, 8%) (Fig. 2-A). 네 그룹 간 나이의 차이는 없었으나 성별의 차이는 유의하게 있었다(p=0.01). 다른 분류들과 달리 지연 기립저혈압에서 여자가 더욱 흔했다. 그룹 간 당뇨, 다계통위축증, 파킨슨병 및 말초신경병의 발생률 차이는 나타나지 않았다(Fig. 3). 기립저혈압에 영향을 줄 수 있는 약물의 복용률은 일반 기립저혈압 그룹에서 더욱 높았으나(p=0.025), 검사 전 약제 중단 여부는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.349). 기립경사검사 시의 어지럼 발생률은 그룹 간 차이

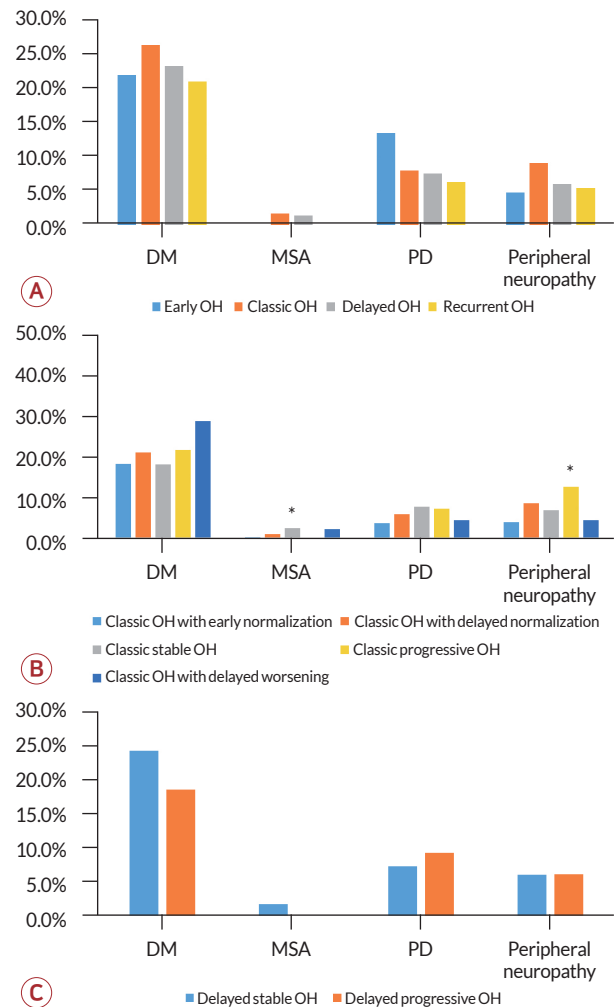


Figure 3. Percentage of patients with different pattern of orthostatic hypotension in specific diseases, such as diabetes mellitus, multiple system atrophy, Parkinson's disease, neurodegenerative disease and peripheral neuropathy. (A) Intergroup comparison in category of orthostatic hypotension. (B) Intergroup comparison in classic orthostatic hypotension. (C) Intergroup comparison in delayed orthostatic hypotension. DM; diabetes mellitus, MSA; multiple system atrophy, PD; Parkinson's disease, OH; orthostatic hypotension. *p<0.05.

가 있었다($p=0.027$). 조기 및 반복 기립저혈압에 비해 일반 및 지연 기립저혈압에서 어지럼이 더욱 흔하게 나타났다. 그룹 간 SI 1-4의 차이는 없었다. SI 5는 조기 기립저혈압과 비교했을 때 일반 기립저혈압에서 더욱 높게 나타났고($p=0.004$) SI 6은 일반, 지연 및 반복 기립저혈압 그룹보다 조기 기립저혈압 그룹에서 더욱 높게 나타났다($p=0.00$). 기립저혈압의 분류 간 기울임 시 실신 발생 비율, 총 KOGS, 아드레날린성 CASS의 차이는 없었다(Table 1).

2. 혈압 강하의 회복 혹은 악화에 따른 일반 기립저혈압 아형 간의 비교

일반 기립저혈압을 혈압 강하의 회복 혹은 악화에 따라 비교했을 때는 안정 일반 기립저혈압이 가장 흔했고($n=193$, 43%), 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압이 그 다음으로 많았다($n=102$, 23%) (Fig. 2-B). 조기 및 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압 그룹은 다른 그룹보다 환자의 평균 연령

이 높았다($p=0.039$). 조기 및 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압에서 남성의 비율이 두드러졌다($p=0.014$). 다른 그룹에 비해 진행성 및 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압 그룹에서 고혈압이 더욱 흔하게 나타났다($p=0.04$). 안정 일반 기립저혈압 그룹에서 다계통위축증 발생률(3.4%; $p=0.030$)이 더욱 높았고 진행 기립저혈압 그룹에서 말초신경병 발생률(17.3%; $p=0.010$)이 더욱 높았다(Fig. 3). 기립저혈압에 영향을 줄 수 있는 약물의 복용력($p=0.138$)과 검사 전 약제 중단 여부($p=0.761$)는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 기울임 시 어지러움 발생 비율은 지연 악화 그룹에서 가장 많이 나타났다(40.9%; $p=0.037$). 또한 지연 악화 그룹에서 가장 낮은 SI 4 (mean±standard deviation [SD], -1.82 ± 4.94 ; $p=0.006$) 및 SI 6 (mean±SD, 5.07 ± 2.68 ; $p=0.044$) 점수 그리고 가장 높은 SI 5 (mean±SD, 18.36 ± 10.57 ; $p=0.001$) 점수를 보였다. 전반적으로 지연 악화 및 안정 일반 기립저혈압 환자는 발살바수기의 SI 4와 5 이상으로 나타나는 교감신경성 아드레날린 부전의 정도가 심했다. 조기 정상화를 보이

Table 1. Comparison of subgroups of neurogenic orthostatic hypotension according to the time of the blood pressure drop

Variable	Early OH (n=25)	Classic OH (n=446)	Delayed OH (n=47)	Recurrent OH (n=33)	P-value
Age (years)	68.5±12.5	67.0±12.2	67.3±12.0	65.5±14.3	0.039 ^a
Sex					
Male	16 (64.0)	311 (69.7)	22 (46.8)	26 (78.8)	0.007 ^b
History of medication affecting OH	54 (53.5)	591 (61.4)	96 (49.2)	59 (54.6)	0.025 ^b
Discontinuation of medication before test	87 (84.5)	889 (91.6)	179 (91.8)	99 (90.8)	0.349 ^b
Dizziness during tilt	2 (8.0)	129 (28.9)	12 (25.5)	4 (12.1)	0.027 ^b
Adrenergic CASS	3.28±0.61	3.33±0.79	3.28±0.85	3.09±0.84	0.319 ^a
KOGS	6.00±6.27	7.18±4.67	5.68±4.40	7.20±3.44	0.282 ^a
SI 1	20.12±14.74	19.66±15.25	15.81±11.17	15.42±8.65	0.366 ^a
SI 2	-0.96±5.38	-2.26±5.89	-1.38±6.95	0.06±6.35	0.069 ^a
SI 3	-21.20±16.73	-21.92±16.73	-17.19±12.85	-15.36±10.37	0.082 ^a
SI 4	3.08±7.93	0.13±6.61	-0.06±8.53	2.33±11.32	0.195 ^a
SI 5	9.40±4.56 ^d	14.12±8.34 ^c	13.13±8.03	12.48±8.60	0.004 ^a
SI 6	9.11±3.63 ^{d,ef}	6.04±3.18 ^c	6.62±3.56 ^c	7.11±4.06 ^c	0.000 ^a

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

OH; orthostatic hypotension, CASS; composite autonomic severity score, KOGS; Korean orthostatic grading scale, SI; sympathetic index.

^aKruskal-Wallis test.

^bChi-square test.

^{c,f}Grouping of Dunn's *post-hoc* comparison. The presence of the same character indicates no statistically significant difference. It was significant in the Kruskal-Wallis test, but there were cases where no significant difference was found between the two groups by the Dunn's *post-hoc* comparison.

^dSignificant difference of analysis of variance compared with early OH.

^eSignificant difference of analysis of variance compared with classic OH.

^fSignificant difference of analysis of variance compared with delayed OH.

^gSignificant difference of analysis of variance compared with recurrent OH.

는 일반 기립저혈압 환자는 SI 4와 6에서 가장 높은 점수를 보였고 SI 5에서 가장 낮은 점수를 보였다. SI 4 점수는 안정 일반 기립저혈압 그룹과 비교했을 때 조기 정상화 그룹에서 더욱 낮았다. SI 5 점수는 안정 및 지연 악화 그룹과 비교했을 때 조기 정상화 그룹에서, 안정 그룹과 비교했을 때 지연 정상화 그룹에서 더욱 낮았다($p=0.001$). SI 6 점수는 다른 그룹과 비교했을 때 지연 악화 그룹에서 더욱 낮았다($p=0.044$). 일반 기립저혈압 분류 간 자율신경계 증상 발생률이나 약제 복용력의 차이는 없었다. 아드레날린성 CASS는 조기 정상화 그룹과 비교하였을 때 지연성 악화 그룹에서 더욱 높게 나타났다($p=0.017$) (Table 2, Fig. 4)

3. 혈압 강하의 회복 혹은 악화에 따른 지연 기립저혈압의 아형 간의 비교

안정 지연 기립저혈압 환자($n=38$)는 진행 지연 기립저혈압 환자($n=9$)보다 더욱 많았다. 두 그룹 간 나이, 질환의 발생률 (Fig. 3), 기립저혈압에 영향을 줄 수 있는 약물의 복용력과 검사 전 약제 중단 여부, 기울임 시 어지럼 발생률이나 교감신경 지표 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 지금까지 발표되었던 신경성 기립저혈압 환자의 기립경사검사 시 혈압 변화의 양상을 다룬 가장 큰 규모의 연구이다. 본 연구에서 주목할 점은 두 가지로 첫째는 기립경사검사 시 나타나는 혈압 저하의 양상은 이전에 알려진 것보다

Table 2. Comparison of subgroups of classic orthostatic hypotension according to the recovery or worsening of the blood pressure drop

Variable	Early normalization (n=84)	Delayed normalization (n=102)	Stable (n=193)	Progressive (n=45)	Delayed worsening (n=22)	P-value
Age (years)	69.63±9.59	68.28±13.36	65.59±12.68	64.69±12.49	67.32±9.19	0.039 ^a
Sex						
Male	62 (73.8)	83 (81.4)	126 (65.3)	26 (57.8)	14 (63.6)	0.014 ^b
History of medication affecting OH	160 (57.3)	149 (68.0)	216 (61.5)	44 (54.3)	22 (66.7)	0.138 ^b
Discontinuation of medication before test	179 (70.2)	128 (65.6)	196 (66.2)	49 (69.0)	16 (61.5)	0.761 ^b
Dizziness during tilt	15 (17.9)	25 (24.5)	66 (34.2)	14 (31.1)	9 (40.9)	0.037 ^b
Adrenergic CASS	3.12±0.87 ^f	3.24±0.82	3.42±0.71	3.42±0.89	3.55±0.60 ^c	0.017 ^a
KOGS	6.55±5.21	7.41±4.31	7.60±4.80	6.36±4.51	5.90±3.84	0.454 ^a
SI1	18.65±15.03	18.77±13.66	20.29±16.29	19.13±16.32	23.18±11.18	0.199 ^a
SI2	-1.05±5.18	-2.45±6.41	-2.70±5.71	-2.73±6.08	-1.18±6.86	0.070 ^a
SI3	-19.67±17.01	-21.25±15.83	-23.04±17.80	-21.64±15.30	-24.36±12.59	0.136 ^a
SI4	2.15±7.08 ^d	0.58±6.39	-0.70±6.57 ^c	-0.09±6.33	-1.82±4.94	0.006 ^a
SI5	11.11±6.74 ^{df}	13.26±8.93 ^d	15.37±8.15 ^{ce}	14.27±7.46	18.36±10.57 ^c	0.001 ^a
SI6	6.60±2.93	6.17±3.23	5.72±3.22	6.52±3.43	5.07±2.68	0.044 ^a

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

OH; orthostatic hypotension, CASS; composite autonomic severity score, KOGS; Korean orthostatic grading scale, SI; sympathetic index.

^aKruskal-Wallis test.

^bChi-square test.

^{c-f}Grouping of Dunn's *post-hoc* comparison. The presence of the same character indicates no statistically significant difference. It was significant in the Kruskal-Wallis test, but there were cases where no significant difference was found between the two groups by the Dunn's *post-hoc* comparison.

^eSignificant difference of analysis of variance compared with early normalization.

^dSignificant difference of analysis of variance compared with stable.

^eSignificant difference of analysis of variance compared with progressive.

^fSignificant difference of analysis of variance compared with delayed worsening.

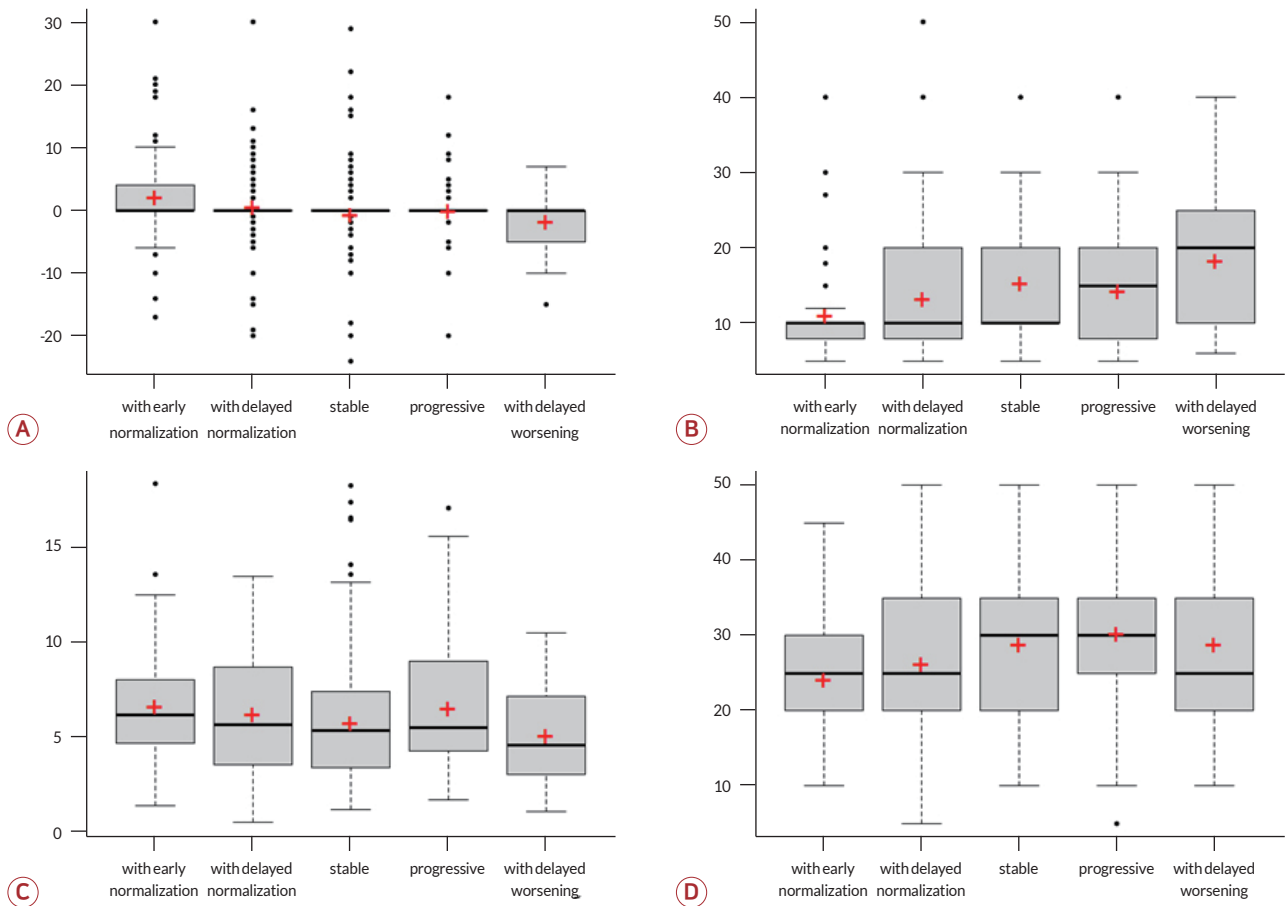


Figure 4. Adrenergic parameters according to the subtype of classic orthostatic hypotension (OH). (A) Sympathetic index 4. (B) Sympathetic index 5. (C) Sympathetic index 6. (D) Adrenergic CASS. CASS; composite autonomic scoring scale.

Table 3. Result of inter-subgroup comparison of delayed OH

Variable	Stable (n=38)	Progressive (n=9)	P-value
Age (years)	66.47±12.95	70.56±5.83	0.735
Sex			
Male	18 (47.4)	4 (44.4)	1.000
History of medication affecting OH	82 (50.3)	14 (43.8)	0.794 ^a
Discontinuation of medication before test	97 (68.3)	20 (71.4)	0.918 ^a
Dizziness during tilt	8 (21.1)	4 (44.4)	0.307
Adrenergic CASS	3.24±0.88	3.44±0.73	0.586
KOGS	5.57±4.78	6.25±1.50	0.309
SI1	14.74±9.33	20.33±16.90	0.507
SI2	-1.11±7.54	-2.56±3.57	0.625
SI3	-15.84±11.32	-22.89±17.67	0.199
SI4	1.11±5.83	-5.00±15.07	0.229
SI5	13.55±8.58	11.33±5.10	0.759
SI6	6.43±3.48	7.43±4.01	0.685

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

OH; orthostatic hypotension, CASS; composite autonomic severity score, KOGS; Korean orthostatic grading scale, SI; sympathetic index.

^aMann-Whitney U test.

더욱 다양하다는 것이고 둘째는 기립경사검사 시 나타나는 기립저혈압의 양상으로 자율신경 부전의 정도를 어느 정도 예측할 수 있다는 것이다.

연구 결과 기립경사검사 시 나타나는 기립저혈압 양상을 혈압 저하의 시점에 따라 4가지로 분류하였을 때 일반 기립저혈압은 보다 심한 교감신경성 아드레날린 부전을, 조기 기립저혈압은 상대적으로 약한 정도의 교감신경성 아드레날린 부전을 보였다는 것을 알 수 있었다. 일반 기립저혈압을 다시 혈압의 회복과 악화에 따라 5가지 양상으로 나누었을 때는 안정 일반 기립저혈압과 지연 악화를 보이는 일반 기립저혈압 환자가 더욱 심한 교감신경성 아드레날린 부전을 지니고 있으며 이는 심한 혈관 이완 및 이에 대한 보상이 없거나 부족함을 나타낸다.^{16,17} 또한 안정 일반 기립저혈압에서 다계통위축증의 발생률이 두드러지는 점을 통해 해당 질환과 교감신경성 아드레날린 부전이 상관관계를 지니고 있음을 확인할 수 있다.¹⁸ 반면 조기 정상화를 보이는 일반 기립저혈압 환자는 아드레날린 부전 정도가 더욱 낮게 관찰되었으며 이는 아드레날린계의 부분적 손상으로 인한 교감신경계 과활성¹⁹을 시사한다. 따라서 기립경사검사를 할 때 안정 일반 기립저혈압이나 지연 악화를 보이는 일반 기립저혈압 환자의 경우 심한 아드레날린 부전의 의심해야 하겠다. 본 연구의 결과는 기립경사검사 시 수축기혈압의 저하 정도가 안정 기립저혈압보다 진행 기립저혈압에서 더욱 컸음을 입증한 이전 연구들의 결과와 일치한다.^{6,7} 하지만 우리 연구는 지속적 박동 간 혈압 감시를 시행하여 조기 기립저혈압 또는 반복적 일시 기립저혈압 등 순간적인 기립저혈압 삽화 감지가 가능하였고 다양한 기립저혈압 양상 간 교감신경 지표 등을 통한 세부적인 교감신경기능을 정량적으로 비교할 수 있었다.

기립경사검사 시 어지럼 발생률은 더욱 심한 교감신경성 아드레날린 부전을 보이는 일반 및 지연 기립저혈압 그리고 일반 기립저혈압 중에서도 지연 악화를 보이는 일반 기립저혈압에서 높게 나타났다. 따라서 말초 교감신경성 아드레날린 부전이 심할수록 기립 시 어지럼 등의 실제 증상이 더욱 자주 나타나는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 지연 기립저혈압에서는 여성의 비율이 두드러졌고 조기 및 지연 정상화를 보이는 일반 기립저혈압에서는 남

성의 비율이 두드러졌다. 혈압 조절에 있어 교감신경계의 관여 정도가 남성이 더욱 두드러짐을 발견한 이전 연구에 의하면 에스트로겐(estrogen)에 의한 다양한 혈관 확장 기전이 여성의 혈압 조절 기전에 영향을 줄 것이라 추측되고 있다.²⁰ 따라서 성별에 따라 교감신경성 아드레날린 부전의 정도뿐만 아니라 호르몬의 영향을 포함한 전반적인 혈압 조절 기전의 차이 또한 기립저혈압 발생에 영향을 줄 것으로 추측된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 지속적 혈압 감시를 위해 사용한 Finometer 장비가 상완동맥 혈압을 측정하지 않았고 실제 임상에서 항상 사용하는 장비가 아니라는 점이다. 하지만 우리는 수동 혈압계로 혈압을 동시에 측정함으로써 Finometer를 이용한 혈압이 실제 혈압과 비슷함을 확인하였다. 둘째, 중추성 자율신경경로의 손상에서 혈장 노르에피네프린 농도가 정상 혹은 조금 감소함에 비해 말초성 노르아드레날린성 섬유의 손상에서 혈장 노르에피네프린 농도가 저하를 보임이 알려진 바 있으나²¹ 본 연구에서는 혈장 노르에피네프린 농도를 측정하지 않았다. 추후 기립저혈압의 양상과 혈중 노르에피네프린 농도를 통한 말초성 노르아드레날린성 섬유 병태생리 사이의 연관성에 대한 연구가 필요하겠다. 셋째, 자율신경 부전에서 나타날 수 있는 누운자세고혈압 및 맥압(pulse pressure)의 변화를 분석하지는 못했다.²² 향후 이러한 지표와 기립저혈압의 양상 및 교감신경성 아드레날린 부전의 상관관계에 대한 추가적인 연구가 자율신경 부전 환자에서의 기립경사검사 결과의 양상을 구분하는 데 도움이 될 것이다. 마지막으로 기립저혈압의 양상 간 검사 전 기립저혈압에 영향을 줄 수 있는 약제 복용 여부에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었으나 약제를 복용 중인 상태에서 기립경사검사를 시행한 환자에서 복용 중인 약제의 종류에 따른 기립저혈압의 양상의 차이를 조사하지 않았기 때문에 추후 이에 분석도 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 기립저혈압의 양상으로 아드레날린 부전의 정도를 어느 정도 예측할 수 있음을 확인하였다. 이러한 차이점은 기립저혈압의 양상에 따라 다른 병태생리가 관여함을 시사한다. 따라서 이런 병태생리에 맞추어 치료적 접근을 다양화한다면 더욱 좋은 치료 반응을 얻을 수 있을 것이라 기대한다.

REFERENCES

- Kim HA, Yi HA, Lee H. Spectrum of autonomic dysfunction in orthostatic dizziness. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1248-1254.
- Kim HA, Yi HA, Lee H. Recent advances in orthostatic hypotension presenting orthostatic dizziness or vertigo. *Neurol Sci* 2015;36:1995-2002.
- Lee H, Low PA, Kim HA. Patients with orthostatic intolerance: relationship to autonomic function tests results and reproducibility of symptoms on tilt. *Sci Rep* 2017;7:5706.
- 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. *Auton Neurosci* 2011;161:46-48.
- Naschitz JE, Elias N, Slobodin G, Storch S, Rosner I. Predicting outcomes on head-up tilt based on orthostatic hypotension patterns. *J Hypertens* 2006;24:1033-1039.
- Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, Opher-Gehrking TL, Low PA. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* 2005;15:71-75.
- Seok HY, Kim YH, Kim H, Kim BJ. Patterns of orthostatic blood pressure changes in patients with orthostatic hypotension. *J Clin Neurol* 2018;14:283-290.
- Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68:748-752.
- Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, Brignole M, Ungar A. Drug-related orthostatic hypotension: beyond anti-hypertensive medications. *Drugs Aging* 2020;37:725-738.
- Kim HA, Lee H, Park KJ, Lim JG. Autonomic dysfunction in patients with orthostatic dizziness: validation of orthostatic grading scale and comparison of Valsalva maneuver and head-up tilt testing results. *J Neurol Sci* 2013;325:61-66.
- Kim HA, Yi HA, Hong JH, Lee H. Detailed relationship between the pattern of blood pressure change during the Valsalva maneuver and the degree of orthostatic hypotension during the head-up tilt test in patients with orthostatic intolerance: a retrospective case-control study. *Medicine* 2016;95:e3608.
- Low PA, Benarroch EE. *Clinical autonomic disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;780.
- Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. *Neurology* 2011;76:2010-2016.
- Denq JC, O'Brien PC, Low PA. Normative data on phases of the Valsalva maneuver. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:535-540.
- Vogel ER, Sandroni P, Low PA. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005;65:1533-1537.
- Stewart JM. Mechanisms of sympathetic regulation in orthostatic intolerance. *J Appl Physiol (1985)* 2012;113:1659-1668.
- Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1294-1309.
- Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2002;200:1-10.
- Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, et al. *Primer on the autonomic nervous system*. 4th ed. London: Academic Press, 2023;457-460.
- Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach JH, Joyner MJ. Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation. *Hypertension* 2009;53:571-576.
- Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning GK. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol* 2013;260:2212-2219.
- Goldstein DS, Brentzel S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in chronic autonomic failure. *Hypertension* 2003;42:136-142.