

Original Article

기립성 저혈압 진단에 있어 기립경사검사와 누운 자세에서 측정된 자발성 압수용기반사 민감도의 상관관계

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원², 성균관대학교 의과대학 창원삼성병원 신경과³

하은옥¹ · 김영수¹ · 박기종^{1,2} · 김수경¹ · 강희영¹ · 최낙천^{1,2} · 권오영^{1,2} · 임병훈^{1,2} · 유남태³

Correlation between Head-Up Tilt Test and Spontaneous Baroreflex Sensitivity in a Supine Position on the Diagnosis of Orthostatic Hypotension

Eunok Ha, M.D.¹, Young-Soo Kim, M.D.¹, Ki-Jong Park, M.D., Ph.D.^{1,2}, Soo-Kyoung Kim, M.D.¹, Heeyoung Kang, M.D.¹, Nack-Cheon Choi, M.D., Ph.D.^{1,2}, Oh-Young Kwon, M.D., Ph.D.^{1,2}, Byeong-Hoon Lim, M.D., Ph.D.^{1,2}, Nam Tae Yoo, M.D.³

¹Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine; ²Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University, Jinju; ³Department of Neurology, Changwon Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Received 9 August 2010; received in revised form 11 November 2010; accepted 1 December 2010.

Background: Orthostatic hypotension (OH) refers to a fall in systolic blood pressure (BP) of 20 mmHg or more, or in diastolic BP of 10 mm Hg or more within 3 minutes of standing up. The head-up tilt test (HUT) is the most useful, but potentially invasive test for the diagnosis of OH. The purpose of this study was to identify the usefulness of spontaneous baroreflex sensitivity (sBRS). **Methods:** Ninety one patients with orthostatic intolerance, in whom the HUT data were available, were included in the study. Patients were classified into HUT-positive (group I) and HUT-negative (group II) group. Twenty five healthy volunteers served as normal controls, and were designated as group III. In all subjects, beat-to-beat BP and heart rate were recorded using BeatScope 1.1a. We collected the 50 sBRS data in each patient in a supine position. The average value of one to ten of 50 sBRS data was defined as sBRS10, one to twenty as sBRS20, one to thirty as sBRS 30, one to forty as sBRS 40, and one to fifty as sBRS 50. Differences in sBRS10 and sBRS50 levels were statistically analyzed and compared between groups I, II, and III. **Results:** No significant difference in the sBRS50 level was found between Groups II and III. sBRS50 was significantly lower in Group I than in Groups II and III ($p < 0.05$), and the same pattern of differences was observed for sBRS40, sBRS30, sBRS20, and sBRS10. **Conclusions:** Patients with OH showed significantly lower sBRS levels than HUT-negative patients or normal controls. Our study implies that a supine-position sBRS would provide additional diagnostic information for OH.

Key Words: Orthostatic hypotension, Head-up tilt test, Spontaneous baroreflex sensitivity

Address for correspondence;

Ki-Jong Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Gyeongsang National University,
School of Medicine, 90 Chiram-dong, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-755-1709

E-mail: pkjong@nongae.gsnu.ac.kr

서 론

기립성 저혈압은 기립 후 3분 이내 수축기 혈압이 20

mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 감소될 때 진단할 수 있다.¹ 무증상인 경우가 많으나 어지럼증(lightheadedness), 위약, 불안정감(unsteadiness), 흐려보임(blurred vision), 실신 등의 가벼운 증상을 주로 보이며, 급성심근경색이나 일과성허혈발작과 같은 심각한 질환과 관련될 수 있다.^{2,3}

기립성 저혈압을 진단하는 평가 도구로 기립경사검사(Head-up tilt test, 이하 HUT 검사)가 널리 이용되고 있다.⁴ 그러나 HUT 검사는 검사 과정에서 흉통, 고혈압위기(hypertensive crisis), 부정맥, 관상동맥연축, 심박정지(asystolic reaction), 완전방실차단(complete AV block) 등이 발생할 수 있다.⁵⁻⁷ 심한 경동맥 협착증이 있는 환자에서는 뇌경색이 발생한 증례도 있고 영아에서는 심한 서맥이 발생하여 영아급사증후군을 일으킬 수 있다고 보고되었다.⁸ 검사 대상의 선택에 있어 주의가 필요하며 환자에 따라서는 침습적인 검사가 될 가능성이 있다.

자발적 압수용기반사 민감도(spontaneous baroreflex sensitivity, 이하 sBRS)는 수축기 혈압의 변화에 따른 R-R 간격의 변화를 분석한 것으로, 동맥압수용기반사(arterial baroreceptor reflex)에 의해 조절된다고 알려져 있다.⁹ 압수용기반사(baroreceptor reflex or baroreflex)는 어떠한 자극이나 조건하에서 혈압의 변동을 최소화하려는 조절 기전으로서 혈압의 항상성을 유지하는 데 중요하다.¹⁰ BRS는 자율 신경계의 기능을 평가하는 대표적인 방법 중 하나로, 이의 감소는 여러 가지 병리학적 상태와 연관이 있고, 심장과 교감신경 조절의 척도로 받아들여지고 있다.^{11,12}

저자들은 다양한 기립성못견딤증(orthostatic intolerance)을 호소하는 환자들 중 HUT 검사로 기립성저혈압이 진단된 환자와 HUT 음성군, 그리고 정상 대조군의 sBRS를 비교하여 세 군간의 차이를 확인하고, sBRS가 기립성저혈압을 진단하는 데 추가적인 정보를 제공할 수 있을지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1. 연구대상

2007년 4월부터 2009년 8월 사이에 본원 자율신경검사실에서 기립성 못견딤증으로 HUT 검사를 시행한 175명의 진료기록과 HUT 검사 결과를 후향적으로 분석하였다. HUT 검사를 시행하게 된 주요 임상증상은 일시적인 의식소실, 전실신(presyncope), 기립성 어지럼증, 피로, 시야흐려보임, 전신위약감 등이었다. 연령 증가에 따라 BRS가 저하되므로 나이에 의한 오차를 줄이기 위해 30세 이하, 70

세 이상은 제외하였고, BRS 저하와 관련된 대표적인 병적 상태인 파킨슨병, 다계통위축 같은 퇴행성 질환, 심장판막 질환, 부정맥, 협심증, 경동맥 협착증, 당뇨병, 체위성기립성빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome), 신경심장탈실신(neurocardiogenic syncope) 등으로 진단된 84명은 분석에서 제외하였다.¹³⁻¹⁹

전체 91명의 환자를 HUT 검사 결과에 HUT 양성군(group I)과 음성군(group II)으로 분류하였고, 본 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의를 얻은 건강한 성인 25명을 대조군으로 선정하여 분석하였다(group III).

2. HUT 검사 방법

검사 전 자율신경계검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 베타수용체 차단제, 베타항진제, 신경안정제, 항히스타민제, 스테로이드제 등과 같은 약물은 24시간 전부터 모두 중단하도록 하였으며, 검사 6시간 전부터 금식을 하도록 하였다. 검사는 조용하고 어두운 조명이 설치된 장소에서 시행하였다. 검사방법은 1 단계로 기립경사 테이블을 수평으로 30분간 유지하고, 2 단계로 기립경사 테이블을 80° 경사로 30분간 유지하여 총 1시간 동안 검사를 시행하였다.⁴ HUT 검사를 하는 동안 비침습적 혈압측정기인 Finometer® (Finapres Medical System, Netherlands)를 이용하여 연속적으로 혈압, 심박수를 측정하고 기록하였으며, BeatScope 1.1a 소프트웨어(Finapres Medical System, Netherlands)를 이용해 beat-to-beat 혈압과 심박수를 기록하였다. 기립 후 심한 어지럼을 호소하거나 혈압이 저하되는 경우에는 검사를 중단하였다. 기립 후 3분 이내 수축기 혈압 20 mmHg 또는 이완기 혈압 10 mmHg 이상 저하되면 HUT 양성으로 판정하였다.¹

3. sBRS 측정 방법

검사 시작 당시의 외부인자에 의한 영향을 최소화하기 위하여 20분 정도 안정을 취한 후 검사하였다. 누운 자세에서 HUT 검사를 하는 동안 Finometer®와 BeatScope 1.1a 소프트웨어를 통해 컴퓨터에 저장된 수축기 혈압과 맥박을 이용하여 상호관계(cross-correlation) sBRS를 측정하였다. 먼저 박동 시의 혈압(P)과 박동간 간격(I)을 구하고, 이 자료들을 키(splines)를 사용하여 보간(interpolation)을 하고 1초 간격으로 재추출하였다. 이후 15초 열로 조합한 자료들을 통하여 혈압과 박동간 간격의 상호관계를 구하였다.

P [1..10]과 I [1..10] ($\tau=0$)로부터 시작하여, P [1..10]과 I [2..11] 형태로 증가시켜서, P [1..10]과 I [6..15] ($\tau=5$)가 될 때까지 상호 관계를 구하였다. 이후 결정계수(coefficient

of determination, r^2)가 가장 큰 수를 고르고, 만약 $p < 0.01$ 이면 이 결과에 BRS/r을 저장하고, 중간 위치의 시간에 시작해서 1초씩 증가시키면서 이 과정을 반복하여 sBRS를 구하였다.^{20,21}

4. 통계 및 분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0 K for windows를 사용하였다. 세 군의 연령은 분산분석으로 Duncan을 이용하였고, 성별은 t 검정으로 분석하였다. 세 군간의 sBRS의 차이를 분산분석으로 비교하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 일반적 특성의 비교

기립성못견딤증을 호소하는 91명의 환자에게 기립경사검사를 시행한 결과 44명의 환자가 HUT 양성이었다 (group I), 47명의 환자가 HUT 음성이었다 (group II). 대조군으로 선정된 25명의 건강한 성인의 검사 결과는 전원 HUT 음성이었다 (group III). 평균연령은 group I의 경우 55.89 ± 8.96 세 (mean \pm SD)였고, group II는 51.36 ± 11.69 세, 대조군은 53.95 ± 11.74 세로 세 군에서 유의한 차이는 보이지 않았다. Group I의 경우 남자가 20명, 여자가 24명, group II의 경우 남자가 22, 여자가 25명, 대조군의 경우 남자가 11명, 여자가 14명으로 세 군에서 유의한 차이는 보이지 않

았다 (Table 1).

2. 기립경사검사와 누운 자세에서 측정된 sBRS의 상관관계

누운 자세에서 얻은 sBRS를 50개까지 모아서 1~10개까지 sBRS의 평균값을 sBRS10, 1~20개까지의 평균값을 sBRS20, 1~30개까지의 평균값을 sBRS30, 1~40개까지의 평균값을 sBRS40, 1~50개까지의 평균값을 sBRS50으로 표기하였다. sBRS50은 group I에서 6.61 ± 0.48 msec/mmHg (mean \pm SE), group II에서 10.15 ± 0.79 msec/mmHg, group III에서 10.24 ± 0.79 msec/mmHg로, group II와 group III는 서로 의미 있는 차이는 없었고, group I은 통계학적으로 유의하게 낮은 수치를 보였다 ($p < 0.05$). sBRS40, sBRS30, sBRS20, sBRS10들도 동일한 양상을 보였다 ($p < 0.05$). 누운 자세에서 측정된 sBRS는 측정된 지속시간에 상관없이 일관되게 기립성저혈압 양성군에서 음성군보다 통계적으로 유의한 수준에서 낮게 나타났다 ($p < 0.05$) (Table 2).

고 찰

본 연구에서는 다양한 기립성못견딤증을 호소하는 환자와 건강한 대조군을 대상으로 기립경사검사를 시행하였고, 기립성못견딤증을 호소하는 환자 중 HUT 양성으로 기립성저혈압을 진단받은 환자와 HUT 음성 소견을 보인 환자를 나누어 누운 자세에서 sBRS를 측정하였고 분석된

Table 1. The clinical characteristics of the study subjects

	Group I	Group II	Group III	<i>p</i> value
<i>n</i>	44	47	25	
Age, yr	55.89 ± 8.96	51.36 ± 11.69	53.95 ± 11.74	0.103 ^a
Sex, M/F	20/24	22/25	11/14	0.941 ^b

n; number of subjects, Values are mean \pm SD, * $p < 0.05$, Group I, head-up tilt test (HUT)-positive subjects with orthostatic intolerance; Group II, head-up tilt test (HUT)-negative subjects with orthostatic intolerance; Group III, healthy control subjects, a By ANOVA; b By t -test.

Table 2. The average of spontaneous baroreflex sensitivity (sBRS) values in the subjects with orthostatic hypotension, subjects without orthostatic hypotension and healthy control subjects

	Group I	Group II	Group III	<i>p</i> values	Duncan
sBRS10 (msec/mmHg)	6.67 ± 0.53	10.15 ± 0.83	10.01 ± 0.96	0.000*	I < II = III
sBRS20 (msec/mmHg)	6.75 ± 0.52	9.79 ± 0.72	10.24 ± 0.86	0.000*	I < II = III
sBRS30 (msec/mmHg)	6.61 ± 0.50	10.09 ± 0.81	10.44 ± 0.85	0.000*	I < II = III
sBRS40 (msec/mmHg)	6.60 ± 0.50	10.15 ± 0.80	10.23 ± 0.80	0.001*	I < II = III
sBRS50 (msec/mmHg)	6.61 ± 0.48	10.14 ± 0.79	10.24 ± 0.79	0.001*	I < II = III

Values are mean \pm SE, * $p < 0.05$ between three groups, Group I, head-up tilt test (HUT)-positive subjects with orthostatic intolerance; Group II, head-up tilt test (HUT)-negative subjects with orthostatic intolerance; Group III, healthy control subjects.

sBRS 값이 기립경사검사의 결과와 어떤 상관관계가 있는지 알아 보고자 하였다. 그 결과 기립성못견딤증을 호소한 HUT 양성군의 sBRS가 HUT 음성군 및 건강한 대조군에 비해 통계적으로 유의한 수준으로 낮은 것을 확인하였고, 기립성못견딤증이 있는 HUT 음성군은 건강한 대조군과 유의한 수준의 차이가 없음을 확인 하였다. 따라서 비침습적이고 비교적 검사가 용이한 누운 자세의 sBRS가 HUT로 기립성저혈압을 진단하는 데 있어 추가적인 정보를 제공할 수 있을 것이라고 판단된다. 또한 sBRS10과 sBRS50의 비교에서 일관되게 기립경사검사 양성 환자군에서 통계적으로 유의하게 저하되어 있어, 측정 시간은 영향을 끼치지 않음을 확인하였다.

기립을 하게 되면 횡격막 아래의 복부와 하지에 정맥혈의 저류가 발생하고, 심장으로 정맥혈 회귀(venous return)가 감소하여, 결과적으로 심박출량이 감소하게 된다.²² 정상인에서는 전체 혈관저항을 증가시켜 평균 동맥압을 일정하게 유지하지만, 기립성 저혈압 환자는 압수용체에 의해 매개되는 기립성 신경반사의 기능이상으로 인해 정맥혈의 저류가 증가하고, 심근수축과 맥박수의 증가를 일으켜 심장반응(inotropic and chronotropic cardiac response)이 저하된다.²³⁻²⁶

혈압의 변화는 압반사를 통해 혈압 증추에 전해지며 증추 자율신경계를 활성화시켜 심박수와 혈관 저항성에 적절한 변화를 가져오으로써 정상 혈압을 유지시키는 역할을 하게 되는데 그 지표로는 BRS가 있다. BRS 측정 방법에는 약물 투여 방법과 경동맥 흡인 방법이 있는데 이런 방법들은 침습적이고, 반복적으로 적용할 수 없다는 단점이 있다. 최근 컴퓨터 프로그램을 이용하여 외부의 자극 없이 생리적으로 발생하는 박동 대 박동(beat-by-beat) 혈압을 측정할 수 있게 되어 이것과 박동 대 박동 R-R 간격을 이용하여 자발적압수용기반사민감도를 측정할 수 있게 되면서, BRS를 이용한 연구가 증가하고 있다.⁹ BRS는 다양한 병적 상태에서 심장 자율신경지수(cardiac autonomic index)로 널리 이용되고 있는데 특히 심혈관 질환의 예후 판정에 중요한 역할을 한다.²⁷ 심근경색 후 BRS 저하는 사망률 증가와 관련이 있고, 베타차단제를 사용함으로써 BRS가 증가하게 되면 심근경색 후 사망률을 감소시키는 등 심근경색 환자의 예후 추정에 이용되며, 심근경색에서 부정맥과 급사의 위험을 예측하는 인자로의 유용성이 알려지기도 하였다.²³⁻²⁵ 또한 고혈압 환자에서 BRS 감소는 향후 당뇨병 또는 심근경색과 같은 자율신경계 부전을 동반하는 다양한 질환의 이환율과 그로 인한 사망률 증가와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.²³ 따라서, 압수용체만

사의 정도를 나타내는 sBRS가 기립성 저혈압 환자에서 감소되어 있을 것이라고 판단하였고 기립경사검사결과와 비교하여 상관관계를 확인하였다.

이 연구에서는 HUT 양성군에서 HUT 음성군이나 건강한 대조군에 비해 sBRS의 수치가 의미 있게 저하되어 있어, 기립성저혈압을 예측하는 데 누운 자세에서 측정된 sBRS가 유용할 것으로 기대한다. sBRS는 HUT 검사에 비해 환자의 순응도에 구애받지 않고 비침습적이고, 누운 자세에서도 측정할 수 있어 기립성저혈압의 평가를 위해 보다 안전하게 시행할 수 있는 검사이나, 비침습적인 BRS 측정을 위해서는 고가의 장비가 필요하고, 환자의 움직임이 없는 안정적인 상태여야만 한다는 단점이 있다.

본 연구의 한계점은 비정상 BRS의 절대치가 없다는 점을 고려할 때 표준화된 검사로 사용하기에는 무리가 있어 기존의 검사를 대체하기에는 아직 한계가 있고 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 HUT 검사를 시행한 환자군을 HUT 양성군, HUT 음성군으로 나누었기 때문에 선택오차가 있다. 결과적으로 HUT 검사, sBRS가 함께 시행된다면 기립성 저혈압을 진단하는 데 상호보완적인 효과를 기대할 수 있다고 판단된다.

REFERENCES

1. Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research* 1996;6:125-126.
2. Weiss A, Grossman E, Belosoesky Y, Grinblat J. Orthostatic hypotension in acute geriatric ward: is it a consistent finding? *Arch Internal Med* 2002;162:2369-2373.
3. Carlson JE. Assessment of orthostatic blood pressure: measurement technique and clinical applications. *South Med J* 1999; 92:167-173.
4. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
5. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review 1. *The Am J Med* 1994;97:78-88.
6. Wang CH, Lee CC, Cherng WJ. Coronary vasospasm induced during isoproterenol head-up tilt test. *Am J Cardiol* 1997;80:1508-1510.
7. Lacroix D, Kouakam C, Klug D, Guedon Moreau L, Vaksman G, Kacet S, et al. asystolic cardiac arrest during head up tilt test: incidence and therapeutic implications. *Pacing Clin Electrophysiology* 1997;20:2746-2754.
8. Folino AF, Buja GF, Martini B, Miorelli M, Nava A. Prolonged cardiac arrest and complete AV block during upright tilt test in young patients with syncope of unknown origin-prognostic and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1992;13: 1416-1421.
9. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex

- sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000;18:7-19.
10. Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiological Reviews* 1976;56:100-177.
 11. Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol* 1993;265:232-237.
 12. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Cir Res* 1969;24:109-121.
 13. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Cir Res* 1971;29:424-431.
 14. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J App Physiol* 1998;84: 576-583.
 15. Friedrich C, Rudiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, et al. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes. *J Neural Transm* 2008;115: 1527-1536.
 16. Nasr N, Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke* 2005;36: 1891-1895.
 17. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:1470-1475.
 18. Thomson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1997;95:395-400.
 19. Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, Freeman R. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 2000;102:3086-3091.
 20. Westerhof BE, Gisolf J, Stok WJ, Wesseling KH, Karemaker JM. Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity: performance on the EUROBAVAR data set. *J Hypertens* 2004;22:1371-1380.
 21. Gisolf J, Immink RV, Van Lieshout JJ, Stok WJ, Karemaker JM. Orthostatic blood pressure control before and after spaceflight, determined by time-domain baroreflex method. *J Appl Physiol* 2005;98:1682-1690.
 22. Moss AJ, Glaser W, Topol E. Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;302:1456-1457.
 23. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484.
 24. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824.
 25. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, di Rienzo M, Mancia G. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994;23:992-996.
 26. Dietrich A, Riese H, van Roon AM, Engelen K, Ormel J, Neeleman J, et al. Spontaneous baroreflex sensitivity in preadolescents. *J Hypertens* 2006;24:345-352.
 27. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A, et al. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:939-948.