



체위성기립빈맥증후군의 임상적 특징과 최신지견

박정아, 박재한

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Clinical Significance and Update of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Jung A Park, Jae Han Park

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

• Received Jan 26, 2022
Revised Feb 25, 2022
Accepted Mar 2, 2022

• Corresponding Author:
Jae Han Park
Department of Neurology, Daegu Catholic University Hospital, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-3626
Fax: +82-53-654-9786
E-mail: jaehanpark@cu.ac.kr
ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1014-000X>

• Copyright © 2022 by The Korean Balance Society.
• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) is a cerebrovascular autonomic dysfunction that is common in young women. POTS can cause dizziness due to orthostatic intolerance. In patients with orthostatic intolerance, it can be diagnosed when the heart rate increases by more than 30 beats per minute within 10 minutes of standing up through the head-up tilt test. However, even a neuro-otologist has difficulty in diagnosing POTS due to the high possibility of misdiagnosis if not paying attention. In this paper, the clinical symptoms, pathophysiology, diagnosis, and treatment of POTS are investigated. In addition, the latest knowledge of POTS is searched to help diagnose and treat POTS.

Res Vestib Sci 2022;21(1):1-5

Keywords: Postural orthostatic tachycardia syndrome; Orthostatic intolerance; Dizziness

서 론

체위성기립빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)은 빠르게 일어섰을 때 심장박동수가 과도하게 증가하며 기립못견딤증(orthostatic intolerance)을 보이는 질환으로, 자율신경계의 이상을 포함한 다양한 원인으로 나타날 수 있다[1]. 이전에도 젊은 사람들에게서 기립 시에 어지럼과 같은 이상 증상을 느끼며 심박수가 증가한다는 보고가 있기는 하였으나, 1993년에 Mayo Clinic 연구팀

이 POTS라는 병명을 사용하기 시작하였고, 진단기준 또한 제시하였다[2]. 1993년 발표된 진단기준은 기립 시 5분 이내에 심박수가 분당 30회(30회/분) 이상 증가하거나 120회 이상이며 기립못견딤증의 증상이 동반되는 경우로 규정하였고, 약간의 수정은 있지만 지금까지도 통용되고 있다[1,2]. 이 논문에서는 POTS의 자세한 임상양상과 최신 지견에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 체위성기립빈맥증후군의 임상양상

POTS는 젊은 사람에게서 흔하게 나타나고, 특히 여성이 남성보다 유병률이 높다. 2007년의 한 연구에서 여성의 비율은 80%, 남성의 비율은 20%였으며, 평균 나이는 30세 정도로 젊은 여성에게서 흔하게 관찰되었다[3]. 또 다른 연구를 보면 원인을 알지 못하는 실신과 기립못견딤증을 경험한 18세에서 40세까지의 환자 중에서 POTS가 진단되는 경우가 많았으며, 기립저혈압(orthostatic hypotension) 등의 질환과 임상적인 증상은 크게 다르지 않았다[4]. 바이러스 감염, 백신 접종, 외상, 임신, 수술, 그리고 심한 스트레스가 유발인자가 될 수 있으며, POTS의 20%-50%에서 바이러스 감염이 보고되기도 하였다. 유발인자가 없는 경우에는 증상이 느리게 진행하거나 장기간 변화가 없는 경우가 많았다[3,5]. POTS의 흔한 증상은 어지럼, 기립시 심계항진(palpitation), 두통, 실신 등이지만 이외에도 여러 가지 증상을 호소할 수 있어 진단에 어려움이 따르고, 정신적인 문제로 오인하는 경우도 많다[6]. POTS의 임상 증상을 크게 심혈관계 증상과 비심혈관계 증상으로 구분할 수 있는데, 기립시 심계항진 및 심박수의 증가, 뇌관류 저하, 정맥울혈(venous pooling) 등이 대표적인 심혈관계 증상이며, 혈액동학적(hemodynamic) 증상과 관련이 없는 근육통, 근위약, 오심, 복통, 과호흡 등의 다른 계통의 증상들이 대표적인 비심혈관계 증상이라고 할 수 있다[6].

2. 체위성기립빈맥증후군의 원인

POTS의 원인은 명확하지 않다. 지금까지 알려진 병태생리학적 원인들로, (1) 자가면역이상에 기인한다는 가설, (2) 심혈관 조율에 관여하는 자율신경 이상에 기인한다는 가설, (3) 과한 아드레날린 작용에 기인한다는 가설이 있다[6]. 자가면역이상과 관련된 가설은 POTS의 유발인자로 바이러스 감염의 비율이 높은 것과 하시모토 갑상선염, 루푸스 등 자가면역질환의 유병률이 높은 것 등이 근거가 되었으며, 최근 아드레날린 수용체와 관련된 자가항체들이 밝혀지면서 활발한 연구가 일어나고 있다[6,7] (Fig. 1). 2014년에 Li 등[8]이 14명의 POTS 환자와 10명의 정상 대조군의 혈청을 검사하여 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체의 자가항체를 보고하였다. 아드레날린 수용체는 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$,

G-protein-coupled receptors
Ganglionic acetylcholine receptor
Sjogren autoantibody
Antinuclear antibody
Antiphospholipid antibody
Anti-N-methyl-D-aspartate antibody
Thyroid autoantibodies
Cardiac lipid raft-associated proteins and other cardiac proteins

Fig. 1. Autoantibodies related in postural orthostatic tachycardia syndrome.

$\beta 2$, $\beta 3$ 아드레날린 수용체를 하위 집단으로 가지고 있는 G-단백공역수용체(G protein coupled receptors)로 에피네프린과 노르에피네프린을 신경전달물질로 사용하는데, Li 등[8]은 POTS 환자의 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체에 대한 자가항체가 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체의 교감신경 활성화를 촉진하여 빈맥을 일으킬 수 있다고 하였다. 2019년에 Gunning 등[9]도 55명의 POTS 환자를 대상으로 한 관찰연구(observational study)에서 89%의 환자에서 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체의 자가항체를 발견했으며, 53%에서는 무스카린 아세틸콜린 M4 (muscarinic acetylcholine M4) 수용체에 대한 자가항체를 발견했다고 보고하였다[9]. 하지만 아직 정형화되고 명확한 자가항체검사는 없으므로 앞으로 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 심혈관 조율에 관여하는 자율신경 이상 때문이라는 가설은 신경병성(neuropathic) POTS로 말하기도 하는데, POTS를 가진 환자들의 혈장에 노르에피네프린 농도가 높고, 혈량 저하(hypovolemia) 및 기립시 다리의 정맥울혈 등의 증상이 있는 것을 보고 생각하게 되었다[7,10]. 이 가설은 말초, 특히 다리의 교감신경 장애가 다리의 정맥울혈을 유발하고 감소된 심장의 전부하(preload)로 인해 보상적인 심박수의 증가가 일어난다는 것이다. 마지막으로 과한 아드레날린 작용이 동성빈맥(sinus tachycardia)을 유발한다는 것으로, 이러한 형태의 환자들에게서는 드물게 유전자의 이상이 관찰되기도 한다 [6,7].

3. 체위성기립빈맥증후군의 진단

POTS에서 나타날 수 있는 다양한 증상들은 진단을 어렵게 만들기 때문에 만성적인 기립못견딤증이 있는 환자들은 적극적인 기립검사를 통해 혈압이나 심박수를 측정하는 것이 도움이 된다. 이를 인지하지 못하면 불안장애 같

은 정진질환이나 갑상샘항진증, 크롬친화세포종(pheochromocytoma) 등의 내분비질환으로 오진할 수 있다[6]. POTS의 진단에 가장 도움이 되는 검사는 기립경사검사(head-up tilt test)로, 비침습적으로 검사를 할 수 있다는 장점이 있다. 기립경사검사에서 환자의 특징적인 증상 발생과 함께 심박수의 증가가 동반되면 POTS로 진단할 수 있다[6,7]. 추가로는 24시간 심전도검사, 24시간 혈압검사, 심초음파 등의 혈류역학적 검사를 시행할 수 있으며, 또한 자율신경검사를 통해 심혈관을 포함한 전체적인 자율신경 기능에 대해 평가한다면 신경병성 POTS와 과아드레날린성 POTS를 구별하는 데 도움이 된다. 예를 들어 발살바수기(Valsalva maneuver)의 4번째 단계에서 혈압과 맥박의 과도한 상승이 나타난다면 과아드레날린성 빈맥증후군을 시사하는 소견일 수 있다[6].

4. 체위성기립빈맥증후군의 치료

POTS는 아직까지 병태생리가 명확하게 밝혀지지 않아서 근본적인 치료가 쉽지 않고 예후가 아주 나쁘지는 않기 때문에 증상을 경감시키는 데에 중점을 두는 경우가 많다. 예후에 대해서는 명확한 연구는 없지만 한 연구에서 POTS 환자의 50%는 3년 이내로 자발적으로 회복됨을 보였다고 보고하였다[11]. POTS의 치료는 크게 비약물적 치료와 약물적 치료로 나눌 수 있다[6,7]. 비약물적 치료의 핵심은 환자의 교육에 있는데, 기립못견딤증을 유발할 수 있는 상황을 만들지 않고, POTS의 발생기전을 이해하여 증상을 경감할 수 있으며, 도움이 되는 운동을 반복적인 시행으로도 효과를 볼 수 있다[12]. 비약물적 치료는 크게 생활습관 교정(life style modification), 운동요법(exercise regimen), 압박 의복(compression garment)이 있는데, 생활습관 교정은 전통적으로 나트륨(sodium)과 수분 섭취를 늘리는 데 있다. 한 연구에서 고나트륨 식이가 혈장량을 증가시키고 기립 시 노르에피네프린 농도를 낮추어 기립못견딤증 증상을 경감시킬 수 있다고 하였다[7,13]. 하지만 이를 뒷받침하는 대규모의 연구는 없다. 운동요법은 기립못견딤증 증상을 완화할 수는 있지만 운동을 계획대로 수행하는 것은 환자들에게 생각보다 쉽지 않아 모든 환자들에게 적용하는 것은 제한이 있다[7,12]. 마지막으로 압박 의복은 다리만 압박하는 스타킹보다는 복부를 압박하는 의복이 효과적이거나, 매일 착용하는 것에 따른 불편함이 있다[7,14]. 만약에 이러한 비약물적 치료로 효과가 충분하지

않다면 약물치료를 고려할 수 있는데, 아직까지 대규모 연구를 통하여 효과와 안정성이 명확하게 입증된 약물은 없다[6]. 흔히 사용하는 약물인 미도드린(midodrine), 베타차단제(beta-blocker), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 피리도스티그민(pyridostigmine), 알파-메틸도파(alpha-methyldopa) 등의 약물도 class IIb 추천 밖에 되지 않는다[6]. POTS에서 사용하는 대표적인 약물은 Table 1와 같다[6,7].

5. 신경이과(neuro-otologic department)에서의 체위성기립빈맥증후군

2019년 바라니 학회(Bárány Society)의 전정질환 분류 위원회(Committee for Classification of Vestibular Disorders)에서 혈역동학적 어지럼과 현훈에 대한 내용과 진단기준을 발표하였다[15]. 바라니 학회에서 기술한 혈역동학적 어지럼과 현훈은 머리움직임 또는 자세 변화에 의해 발생하는 말초성 또는 중추성 어지럼과는 구분되어야 하며, 앉았다가 일어나거나, 누웠다가 앉거나, 또는 누웠다가 일어나는 기립자세에서만 발생하는 어지럼과 현훈으로 제한하였다[15]. 그리고 혈역동학적 어지럼과 현훈에 대한 진단기준을 제시하고(Table 2), 대표적인 질환인 기립저혈압과 POTS에 대해 기술하였다[15]. 혈역동학적 어지럼과 현훈은 대뇌관류 저하로 일어날 수 있는데, 기립 시 혈압의 저하로 대뇌관류의 조절에 장애가 발생하면 대뇌관류 저하가 생기고 어지럼을 느낄 수 있다고 하였고, 현훈은 정확한 기전은 알 수 없지만 기립 시 일시적인 관류 저하로 전정계의 비대칭적 흥분이 생기거나 소뇌타래의 억제 기능에 장애가 생겨 발생할 수 있다고 설명하였다[16].

6. 체위성기립빈맥증후군의 최신지견

POTS의 병태생리학적 원인을 찾는 데 있어, POTS와 관련된 유전자가 최근 제시되었다. 노르에피네프린 수송체(norepinephrine transporter, NET)에 관여하는 *SLC6A2* 유전자의 점돌연변이(point mutation)가 확인이 되었고, *SLC6A2* 유전자의 돌연변이는 NET의 기능을 소실케 하여 POTS를 유발할 수 있다는 것이 동물실험에서 밝혀졌다[7]. 물론 모든 환자에게서 유전자 이상이 관찰되는 것은 아니어서 일반화에는 어려움이 있기 때문에, *SLC6A2* 유전자가 정상인 사람에서의 후생적 NET 기능 소실에 대한 연구도 진행되고 있다[7]. 치료에 있어서는 약물치료에서 2021년

Table 1. Pharmacologic treatment in orthostatic POTS [6]

Pharmacological treatment	Dose	Comments
Propranolol	10-40 mg 3 times per day	Beta-blockers are especially recommended in hyperadrenergic subtype associated with sinus tachycardia of >120 beats per minute on standing
Midodrine	2.5-10 mg 2 or 3 times per day	Direct alpha1-adrenoreceptor agonist One of the few pharmacological agents positively tested in placebo-controlled studies. It may be effective in hypovolaemic subtype and low-BP phenotype with pronounced orthostatic intolerance
Droxidopa	100-600 mg 3 times per day	Norepinephrine precursor Has been widely used off-label in severe orthostatic hypotension Drug has been empirically used off-label in severe POTS
Pyridostigmine	30-60 mg 2 or 3 times per day	Acetylcholinesterase inhibitor It might be considered in POTS phenotype associated with suspected autonomic neuropathy, gastrointestinal dysfunction, and nonspecific muscle weakness
Fludrocortisone	0.1-0.2 mg daily	Mineralocorticoid, volume expander Increases sodium resorption and enhances sensitivity of alpha-adrenoreceptors May worsen supine hypertension and hypokalemia It is recommended in 'hypovolaemic' subtype and low-BP phenotype
Ephedrine/pseudoephedrine	25/30-50/60 mg 3 times per day	Direct and indirect alpha1-adrenoreceptor agonist Efficacy controversial
Verapamil	40-80 mg 2 or 3 times per day	This calcium channel blocker with negative chronotropic effect can be tested in hyperadrenergic type associated with higher BP, migraine, and chest pain

POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome BP, blood pressure.

Adapted from the article of Fedorowski et al. [6] according to the Creative Commons License.

Table 2. Diagnostic criteria for hemodynamic orthostatic dizziness or vertigo [15]

Definitive	Probable
A. Five or more episodes of dizziness, unsteadiness or vertigo triggered by arising (i.e. a change of body posture from lying to sitting/standing or sitting to standing), or present during upright position, which subsides by sitting or lying down	A. Same to definitive criteria
B. Orthostatic hypotension, postural orthostatic tachycardia syndrome, or syncope documented on standing or during head-up tilt test	B. At least one of the following accompanying symptoms - Generalized weakness or tiredness - Difficulty in thinking or concentrating - Blurred vision - Tachycardia or palpitations
C. Not better accounted for by another disease or disorder	C. Same to definitive criteria

Adapted from the article of Kim et al. [15] according to the Creative Commons License.

Taub 등[17]이 22명의 과아드레날린성 빈맥증후군 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 위약대조(double-blind, randomized, placebo-controlled) 연구를 통해 ivabradine이 기립 시 맥박의 증가와 노르에피네프린 농도를 감소시키는 효과가 있음을 입증하였다. 면역조절치료(immune modulating therapies)가 자가면역가설에 기반을 두고 연구되고 있기는 하지만, 이에 대한 연구는 많이 부족하여 산발적인 증례보고 정도만 있는 실정이다[7]. 또 하나 주목해야 할 치료에 대한 연구는 POTS 환자에서 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 투여에 대한 효과를 관찰하는 연구인데, 현재 무작위연구(randomized trial)가 진행 중이고 아직 결과가 나오지 않은 상태이다[7]. POTS를 가진 환자에서 반복

적인 실신이 발생하는 경우에 영구적 심장박동 조율기(permanent pacemaker)의 삽입이 실신 호전에 도움이 될 수 있다[18]. 하지만 심장박동조율기의 삽입이 기립 시 발생하는 심박의 증가를 완전히 해소할 수 없기 때문에 단일 치료로 사용하기에는 제한이 있다[18].

결론

POTS는 10대에서 30대의 젊은 세대에게서 어지럼 등의 기립못견딤증 증상을 유발하여 활동능력과 삶의 질을 떨어뜨리는 질환으로, 여러 가지 증상을 보이기 때문에 정신적인 문제나 내분비적 질환으로 오인되는 경우가 많다.

만성적인 기립못견딤증을 보이는 젊은 환자라면 POTS의 가능성을 염두에 두고 진료실에서 기립검사를 시행하거나, 장비가 있다면 기립경사검사를 시행하는 것이 오진의 가능성을 줄이고 빠르게 진단하는 데에 도움이 될 수 있다. 또한, 다른 추가적인 검사를 통하여 POTS의 원인을 알아낼 수 있다면, 병태생리에 맞추어 적절한 비약물적 치료와 약물적 치료를 시행하여 환자의 회복에 도움을 줄 수 있을 것이다.

중심 단어: 체위성기립빈맥증후군, 기립못견딤증, 어지럼

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- 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;161:46-8.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995;45(4 Suppl 5):S19-25.
- 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.
- Hamrefors V, Spahic JM, Nilsson D, Senneby M, Sutton R, Melander O, et al. Syndromes of orthostatic intolerance and syncope in young adults. *Open Heart* 2017;4:e000585.
- Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Low PA. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1106-10.
- Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med* 2019;285:352-66.
- Grubb AF, Grubb BP. Postural orthostatic tachycardia syndrome: new concepts in pathophysiology and management. *Trends Cardiovasc Med* 2021 Oct 22 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.007>.
- Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000755.
- Gunning WT 3rd, Kvale H, Kramer PM, Karabin BL, Grubb BP. Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with elevated G-protein coupled receptor autoantibodies. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013602.
- Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1008-14.
- Bhatia R, Kizilbash SJ, Ahrens SP, Killian JM, Kimmes SA, Knoebel EE, et al. Outcomes of adolescent-onset postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* 2016;173:149-53.
- George SA, Bivens TB, Howden EJ, Saleem Y, Galbreath MM, Hendrickson D, et al. The international POTS registry: evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. *Heart Rhythm* 2016;13:943-50.
- Garland EM, Gamboa A, Nwazue VC, Celedonio JE, Paranjape SY, Black BK, et al. Effect of high dietary sodium intake in patients with postural tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2174-84.
- Bourne KM, Sheldon RS, Hall J, Lloyd M, Kogut K, Sheikh N, et al. Compression garment reduces orthostatic tachycardia and symptoms in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:285-96.
- Kim HA, Bisdorff A, Bronstein AM, Lempert T, Rossi-Izquierdo M, Staab JP, et al. Hemodynamic orthostatic dizziness/vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2019;29:45-56.
- Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848-60.
- Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:861-71.
- Kanjwal K, Kichloo A, Qadir R, Grubb BP. Further observations on the use of pacemakers in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome with demonstrated asystole. *J Innov Card Rhythm Manag* 2021;12:4447-50.