

Isoproterenol 정주와 Nitrate 분무제를 이용한 약물 유발 기립경사검사의 비교

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의학연구소

양보라 · 박형욱 · 김주한 · 김 원 · 안영근 · 정명호 · 조정관 · 박종춘 · 강정채

Comparison of Isoproterenol Infusion and Nitrate Spray during Provocative Head-Up Tilt Test

Bora Yang, MD, Hyung Wook Park, MD, Ju Han Kim, MD,
Weon Kim, MD, Young Keun Ahn, MD, Myung Ho Jeong, MD,
Jeong Gwan Cho, MD, Jong Chun Park, MD and Jung Chae Kang, MD

The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences,
Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The head-up tilt test (HUT) is widely used for the diagnosis of vasovagal syncope. To improve the sensitivity of the test, provocation with isoproterenol is frequently used. The aim of this study was to evaluate the values of isosorbide dinitrate spray as a provocation drug in the HUT. **Subjects and Methods :** Two hundred patients, undergoing baseline HUT (60° for 20 minutes) for suspected vasovagal syncope or pre-syncope and unexplained dizziness, were enrolled. If the baseline HUT was negative, isosorbide dinitrate (2.5 mg) spray was applied sublingually (group I, n=93), or isoproterenol (3 µg/min) infused (group II, n=93), in a randomized fashion. The values of isosorbide dinitrate and isoproterenol were compared in those patients that developed a positive vasovagal response or who completed the drug-provocative HUT. **Results :** Syncope was similarly reproduced in both groups (47.7 vs. 41.9%, $p>0.05$). Type I responses were most common in both groups, and types I and II responses were more common in group I than group II (78.0 vs. 55.6% and 12.2 vs. 5.6%, $p<0.05$, respectively). The average time to a positive response was longer in group I than group II (8.5 ± 3.4 vs. 6.1 ± 3.6 minutes, $p<0.01$). The sensitivity and specificity of the drug-provocative HUT were significantly higher in group I than group II (73.5 and 87.5% vs. 58.5 and 71.1%; respectively, $p<0.01$). The incidence of minor adverse effects were similar in both groups, but serious cardiac side effects were significantly more common in group II than group I (4.3 vs. 0%, $p<0.05$). **Conclusion :** Sublingual isosorbide dinitrate spray may be used as a simple, effective and well tolerated provocative drug during HUT. (Korean Circulation J 2005;35:690-695)

KEY WORDS : Syncope ; Nitrate ; Tilt-table test.

서 론

실신은 갑자기 의식을 잃고 쓰러지나 특별한 응급 처치가

없어도 환자 스스로 수초 내지 수분 안에 의식을 회복하는 것으로 임상적으로 비교적 흔한 질환이다.¹⁾ 젊고 건강한 사람에서 원인 불명 실신의 대부분이 혈관미주신경성 실신이며, 최근에는 좀 더 포괄적 용어인 심장신경성 실신이나 신경매개성 실신이 많이 사용되고 있다.²⁾³⁾ 발생 기전은 아직 명확히 규명되지 않았으나 기립경사검사(head-up tilt test)가 진단에 매우 유용한 검사로 알려져 이용되고 있다.⁴⁻⁷⁾ 그러나, 단순 기립경사검사는 평균 47%의 낮은 예민도와 검사 시간이 긴 단점 때문에 임상에서는 흔히 약물 유발 기립경

논문접수일 : 2004년 10월 25일
수정논문접수일 : 2005년 2월 25일
심사완료일 : 2005년 6월 13일
교신저자 : 조정관, 501-757 광주광역시 동구 학 1동 8
전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의학연구소
전화 : (062) 220-6242 · 전송 : (062) 226-0179
E-mail : chojg@unitel.co.kr

사검사가 시행되고 있다. 유발약제로 isoproterenol이 가장 많이 사용되고 있으며 예민도와 특이도는 Almquist 등⁸⁾은 82%와 85%, 류 등⁹⁾은 83.6%와 66.7% 등으로 보고하여 예민도는 증가하였으나 심실성 부정맥, 협심증 등의 부작용, 정맥 주입에 따른 불편과 위험, 높은 위양성률 등의 문제가 있다.¹⁰⁻¹²⁾ Nitroglycerin은 정맥을 확장시켜 기립 자세 동안 정맥 환류의 감소를 더욱 조장하여 혈관미주신경성 반응을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁸⁾ 본 연구는 입안에 분무하여 투여할 수 있는 isosorbide dinitrate(Isoket[®]) 분무제를 이용한 약물 유발 기립경사검사의 유용성과 안전성을 평가하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

전남대학교병원 순환기내과에 실신, 실신 전단계, 또는 원인 불명 현기증을 주소로 내원하여 자세한 병력청취, 신경학적 검사를 포함한 신체검진, 혈액학적 검사, 심전도, 24시간 활동 심전도, 심초음파도와 필요에 따라 운동부하검사, 심전기생리검사, 혈관조영술, 뇌파검사 등을 시행하여 증상이 기립성 저혈압, 뇌혈관 질환 등에 의한 것이 아님이 확인되고 혈관미주신경성 원인이 의심된 200명을 대상으로 하였다.

기립경사검사는 환자에게 검사의 과정과 목적을 설명하고, 모든 심혈관계 약제를 반감기의 5배 이상 중단한 후 공복상태에서 시행하였다. 환자를 발판이 장착된 전동 경사검사대에 눕힌 후 정맥선을 확보하고, 검사 중 실신으로 인한 외상을 방지하기 위해 환자의 동체와 하지에 안전대를 장착하였다. 지속적인 심전도 감시를 위해 전극유도를 부착하고(Lifepak-9B[®], Physiocontrol, USA) 주기적으로 혈압을 측정하

기 위해 비관혈적 혈압 감시계(Dynamap[®], Criticon, USA)를 부착하였다.

기저 기립경사검사는 검사대 위에 10분간 눕혀 안정시킨 후, 60도로 세워 20분 동안 2분 간격으로 혈압과 심박동수를 기록하였고 심전도는 계속 감시하면서 이상 소견이 있으면 기록하였다. 기저 기립경사검사가 음성이면 검사대 경사를 60도로 계속 유지한 상태에서 무작위로 Isoket[®] spray를 입안에 두 번(2.5 mg) 뿌리거나(I군, 86명, 연령 45.4 ± 17.5 세, 남 : 여=38 : 48), isoproterenol을 분당 3 μ g의 속도로 정맥으로 주입하면서 20분 동안 계속하였다(II군, 86명, 연령 43.3 ± 18.3 세, 남 : 여=41 : 45). 양성 반응이 나오거나, 심한 심계항진, 구역감, 호흡곤란, 흉통 등의 증상으로 검사를 지속할 수 없는 경우에는 즉시 기립경사대를 수평으로 하고 5분 정도 환자의 혈압과 심전도를 관찰 후 검사를 종료하였다.

유발 기립경사검사 시 양성 반응은 3가지로 분류하였다. I형(mixed type)은 혈압 저하와 심박동수의 저하가 동시에 나타나는 경우, II형(cardioinhibitory type)은 3초 이상 심정지나, 심박동수가 분당 40회 이하 또는 기립자세의 최대치보다 30%이상 감소하는 경우, III형(vasodepressive type)은 수축기 혈압이 기립자세의 최대치보다 50%이상 감소하면서 실신이 생기는 경우로 하였다.

유발 기립경사검사에서 유발 약제로서 isosorbide dinitrate 분무제와 isoproterenol의 유용성 비교는 대상 환자 200명에서 기저 기립경사검사에서 양성인 14명(I군과 II군에 각각 7명씩)과 약물 유발 기립경사검사 도중에 부작용으로 조기에 중단한 14명을 제외한 172명을 대상으로 하였고 부작용의 비교는 약물 유발 기립경사검사를 시행받은 186명을 대

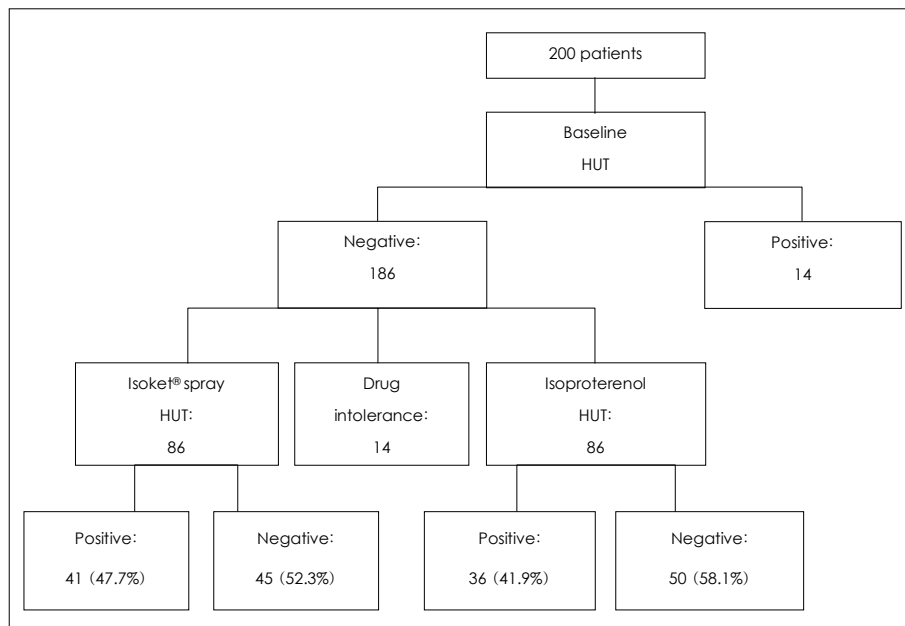


Fig. 1. Results of the drug provocation head-up tilt test. HUT: the head-up tilt test.

상으로 하여 비교하였다(Fig. 1).

통계분석은 MS Windows용 SPSS-PC 11.0(Statistical package for the social science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 하였고, 연속 변수는 평균±표준 편차, 범주형 변수는 절대 수치(%)로 표시하였다. 양 군 사이 비교는 연속 변수에 대하여는 Student t-test를 이용하여 검정하였고, 범주형 변수에 대하여는 검사의 적절성을 고려하여 Chi-square (χ^2) test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임상적 특징

I 군의 평균 나이는 45.4 ± 17.5 세였으며 남자 38명, 여자 48명이었고, II 군은 43.3 ± 18.3 세, 남자 41명, 여자 45명이었다. 양 군 사이에 평균 나이와 남녀비에 차이는 없었다. 내원하기 전까지 환자가 경험한 실신의 빈도는 I 군 3.9 ± 7.3 회, II 군 4.2 ± 6.3 회였고, 내원하기 전까지 실신을 경험한 총 기간은 I 군 20 ± 30 개월, II 군 22 ± 35 개월로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

심혈관질환 위험인자(고혈압, 흡연, 당뇨, 고지혈증, 가족력 등)와 심혈관질환 외 다른 기저질환은 I 군 54예(62.8%), II 군 43예(50%)로 양 군간 유의한 차이는 없었다. 심초음파도에서 좌심실 구혈률은 I 군 $68 \pm 6\%$, II 군 $66 \pm 8\%$ 로 양 군간 차이가 없었다($p=0.27$).

약물 유발 기립경사검사

양성 반응은 I 군 41예(47.7%), II 군 36예(41.9%)로 양 군간 유의한 차이가 없었다. 양성 반응의 유형은 I 군에서 I형 32예(78%), II형 5예(12.2%), III형 4예(9.8%)였고, II 군에서 I형 20예(55.6%), II형 2예(5.6%), III형 14예(38.8%)로

Table 1. Baseline characteristics of the patients

	Group I (n=86) Isoket® spray	Group II (n=86) Isoproterenol	P
Age (years)	45.4 ± 17.5	43.3 ± 18.3	0.42
Sex (male : female)	38 : 48	41 : 45	0.64
Syncopal or presyncopal			
Episode	3.9 ± 7.30	4.2 ± 6.29	0.81
Duration (month)	20 ± 30	22 ± 35	0.59
Risk factors (n, %)			
Hypertension	20 (23.3%)	12 (14.0%)	0.11
Smoking	12 (14.0%)	13 (15.1%)	0.82
Diabetes mellitus	7 (8.1%)	3 (3.5%)	0.19
Dyslipidemia	4 (4.7%)	4 (4.7%)	1.00
Family history	5 (5.8%)	9 (10.5%)	0.26
Other disease	6 (6.9%)	2 (2.3%)	0.13
Ejection fraction (%)	68 ± 6	66 ± 8	0.27
Vasovagal syncope (%)	49 (57.0%)	41 (47.7%)	0.22

양군 모두에서 I형이 유의하게 많았다($p=0.009$). 양성 반응이 나타날 때까지 시간은 I 군 8.5 ± 3.4 분, II 군 6.1 ± 3.6 분으로 I 군에서 더 길었다($p=0.004$).

검사 도중 어지럼증, 구역, 흉부압박감, 흉통, 두통, 두근거림, 무력감 등이 I 군(n=93)에서 45예(48.4%), II 군(n=93)에서 62예(66.7%)에서 발생하여 II 군에서 높은 경향을 보였으나 검사를 중단할 정도로 심한 증상은 양 군 모두에서 7예(7.5%)씩으로 차이가 없었다. 심각한 심장 부작용(ST절 하강을 동반한 심한 흉통, 심방세동)은 II 군에서만 4예(4.3%)에서 발생하여 II 군에서 많았다($p=0.04$, Table 2).

혈관미주신경성 반응 시 혈역학적 변화

단순 기립경사검사 시작 후 안정 시 혈압과 맥박수는 양 군에서 차이가 없었다. 약물 유발 기립경사검사에서 기저 혈압과 맥박수, 최대 혈압, 실신 당시 혈압은 양 군간 유의한 차이가 없었다. 기저 혈압과 실신 당시 혈압의 변화는 양군에서 유의한 차이가 없었으나, 최대 수축기 혈압과 실신 당시 수축기 혈압의 차이는 I 군 48.2 ± 33.9 mmHg, II 군 32.2 ± 24.3 mmHg로 I 군에서 더 컸고($p=0.02$), 확장기 혈압의 변화는 양 군간 차이가 없었다($p=0.08$, Fig. 2, Table 3).

약물 유발 기립경사검사 시작 후 최대 맥박수는 I 군 102 ± 26 회/분, II 군 109 ± 28 회/분($p=0.01$), 실신 당시 맥박수는 I

Table 2. Results of provocation response during head-up tilt test

	Group I (n=86) Isoket® spray	Group II (n=86) Isoproterenol	P
Positive response	41 (47.7%)	36 (41.9%)	0.44
Type			0.009
I. mixed	32 (78%)	20 (55.6%)	
II. cardioinhibitory	5 (12.2%)	2 (5.6%)	
III. vasodepressive	4 (9.8%)	14 (38.9%)	
Time to positive response (minutes)	8.5 ± 3.4	6.1 ± 3.6	0.004
Complications	0 (0%)	4 (4.6%)	0.04
Chest pain		2 (2.3%)	
Atrial fibrillation		2 (2.3%)	

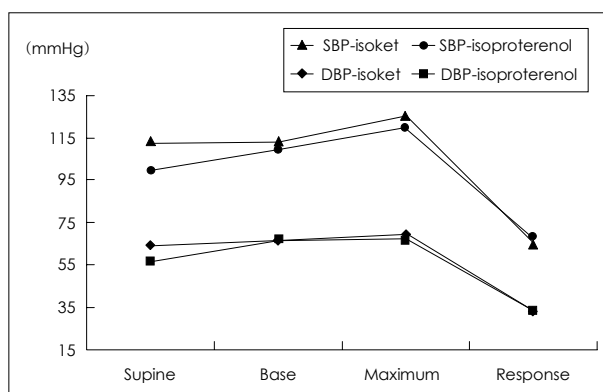
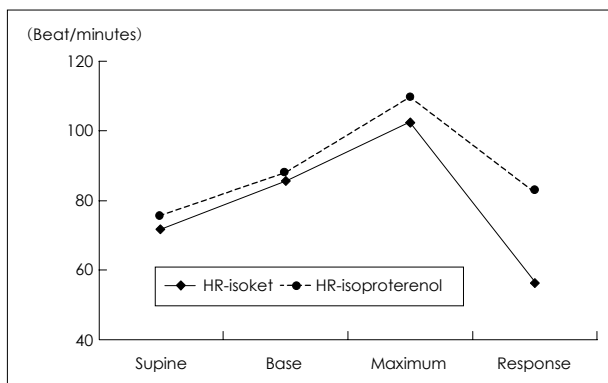


Fig. 2. Change of blood pressures (BP) during head-up tilt test. SBP: systolic BP, DBP: diastolic BP.

Table 3. Hemodynamic changes during head-up tilt test in patients with positive response

	Group I (n=41) Isoket® spray	Group II (n=36) Isoproterenol	P
△Heart rate-1, beats/minute	29.7 ± 28.4	15.4 ± 14.5	0.001
△Systolic blood pressure-1, mmHg	47.5 ± 32.6	41.7 ± 20.9	0.35
△Diastolic blood pressure-1, mmHg	36.7 ± 20.7	32.8 ± 17.6	0.38
△Heart rate-2, beats/minute	46.2 ± 27.9	26.8 ± 34.5	0.009
△Systolic blood pressure-2, mmHg	48.2 ± 33.9	32.2 ± 24.3	0.02
△Diastolic blood pressure-2, mmHg	31.1 ± 21.9	22.9 ± 19.2	0.08

△heart rate (blood pressure)-1: difference of heart rate (blood pressure) between at baseline state and at the onset of syncope, △heart rate (blood pressure)-2: difference of heart rate (blood pressure) between at the time of maximum response and syncope

**Fig. 3.** Change of heart rates (HR) during head-up tilt test.

군 56 ± 24 회/분, II군 83 ± 33 회/분($p=0.001$)으로 I군에서 유의하게 느렸다. 기저 상태와 실신 당시 맥박수의 차이는 I군 29.7 ± 28.4 회/분, II군 15.4 ± 14.5 회/분으로 I군에서 유의하게 더 컸다($p=0.001$). 최대 맥박수와 실신당시 맥박수 차이는 I군 46.2 ± 30.0 회/분, II군 26.8 ± 34.5 회/분으로 I군에서 더 컸다($p=0.009$)(Fig. 3)(Table 3).

Isosorbide dinitrate spray 유발 기립경사검사의 유용성

Isosorbide dinitrate spray 유발 기립경사검사는 예민도 73.5%, 특이도 87.5%, 양성예측도 87.8%, 음성예측도 72.9%였고, isoproterenol 유발 기립경사검사는 예민도 58.5%, 특이도 71.1%, 양성예측도 64.9%, 음성예측도 66.0%로 isosorbide dinitrate spray 유발 기립경사검사에서의 더 높았다($p=0.006$).

고 찰

기립경사검사는 경사 조절이 가능한 검사대를 이용하여 정맥 환류를 저해시켜 교감신경이 흥분되도록 하여 실신을 재현시킴으로써 혈관미주신경성 실신을 진단하고 발생기전을

이해하는 데 유용한 검사로 알려져 있다.⁴⁻⁶⁾ 예민도를 높이기 위해 흔히 isoproterenol이 사용되고 있으나 약물 부작용과 높은 위양성률의 문제가 있다.¹⁹⁾²⁰⁾ 본 연구는 정맥 주입이 필요 없이 입안에 분무할 수 있는 isosorbide dinitrate 분무제를 이용한 기립경사검사의 유용성을 isoproterenol과 비교하고자 하였다. 유발 약제를 사용하지 않은 경우의 양성률은 Abi-Samra 등⁵⁾은 79%, Almquist 등⁸⁾은 27%라 하여 보고자에 따라 다른 결과를 보였다. 본 연구에서는 기저 기립경사검사의 양성률이 15.6%로 낮았다. 이런 차이는 실신 발작이 한차례 있었던 환자도 포함되었고, 검사시간이 20분으로 다른 연구의 40~60분 보다 짧았기 때문으로 생각된다.

임상적으로 혈관미주신경성 실신이 의심된 환자에서 기립경사의 각도, 기립 지속 시간, 유발 약제의 종류와 주입속도 등과 같은 검사 방법의 차이와 대상 환자의 특성에 따라 예민도와 특이도가 달라질 수 있다. 단순 기립경사검사는 평균 47%의 낮은 예민도와 검사 시간이 긴 단점 때문에 흔히 약물 유발 기립경사검사를 시행하고 있는데 isoproterenol이 가장 많이 사용되고 있다. 기립경사검사 시 isoproterenol을 투여함으로써 예민도가 평균 87% 정도로 높아지지만, 특이도는 55% 정도로 감소하고,⁸⁾²¹⁾²²⁾ 약물 부작용 때문에 고령이나 심장질환 환자에게는 사용하기 어려워 보다 안전한 약제가 요구된다.¹⁰⁻¹²⁾ 본 연구에서도 약물에 의한 ST절 하강을 동반한 흉통이나 심방세동과 같은 심장 부작용은 isoproterenol을 사용한 군에서만 발생하였다. 반면에 nitroglycerin을 이용한 기립경사검사는 부작용이 비교적 적고, 예민도도 높은 것으로 보고되고 있다.¹³⁻¹⁸⁾

혈관미주신경성 실신의 진단 기준이 명확하게 정립되지 않아, 기립경사검사의 예민도와 특이도가 연구마다 다양하다. Raviele 등²³⁾은 nitroglycerin 유발 기립경사검사의 예민도와 특이도가 49%, 90%이고, isoproterenol 유발 기립경사검사는 41%, 86%로 유의한 차이가 없다고 하였다. 반면에 Hermosillo 등²⁴⁾은 isosorbide dinitrate 유발 기립경사검사의 예민도와 특이도는 70%, 88%이고, isoproterenol 유발 기립경사검사는 51.4%, 70%로 isosorbide dinitrate 유발 기립경사검사의 예민도와 특이도가 더 높다고 하였다. 그러나 이들에서 isosorbide dinitrate 유발 기립경사검사는 isoproterenol을 투여한 다음 isosorbide dinitrate를 투여하여 시행하였기 때문에 isoproterenol의 잔류 효과와 기저 기립경사검사 기간의 증가로 인한 영향을 배제할 수 없다.¹³⁾²¹⁾²²⁾ 본 연구에서는 isosorbide dinitrate spray와 isoproterenol 유발 기립경사검사의 예민도가 각각 73.5%, 58.5%, 특이도가 각각 87.5%, 71.1%여서 isosorbide dinitrate spray 유발 기립경사검사에서의 더 높았는데 Hermosillo 등²⁴⁾의 결과와 매우 유사하였다.

혈관미주신경성 실신의 발생기전은 Bezold-Jarisch 반사로 설명되고 있다. 이는 서 있는 상태에서 하지 정맥에 과도한 정맥혈의 정체가 일어나서 심실용적이 감소되어 시작된다. 심실용적의 감소로 심실이 강하게 수축하게 되고 좌심실

의 하후벽부에 있는 기계수용체가 자극된다. 자극된 수용체로부터 구심성 신경신호가 혈관운동 중추인 연수에 전달되고, 교감신경 길항작용이 있는 원심성 부교감신경 신호가 혈관과 심장에 전달된다. 그 결과 상승된 교감신경의 활성이 급격히 저하되어 말초 혈관이 확장되고 부교감신경계의 영향으로 심박동이 느려지거나 일시 정지되어 의식소실이 일어난다. 단순 기립경사검사 후 혈액학적 변화는 실신 발생 전에 혈압과 맥박수가 증가하며, 이때 catecholamine의 분비가 증가되는 것이 증명되었다.²⁶⁾ Isoproterenol 유발 기립경사검사는 catecholamine의 투여로 직접적으로 기계수용체를 자극시키는 것이고, nitrate는 정맥을 확장시켜 정맥 저류를 더욱 심화시켜 간접적으로 기계수용체를 자극하는 것이다.¹³⁻¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾ Raviele 등¹³⁾은 nitroglycerin과 isoproterenol의 비교에서 nitroglycerin을 사용한 경우 기저치에 대한 실신 당시 수축기 혈압 변화는 더 크고, 확장기 혈압 변화는 차이가 없으며, 맥박수 변화는 더 작다고 하였다. Hermosillo 등²⁴⁾도 nitroglycerin을 사용한 경우에 수축기 혈압의 변화만 더 컸다고 하였다. 본 연구에서는 isosorbide dinitrate spray 유발 기립경사검사에서 기저치에 대한 실신 당시 확장기 혈압 변화는 차이가 없었으나 수축기 혈압 변화와(I 군 48.2 ± 33.9 mmHg, II 군 32.2 ± 24.3 mmHg, $p=0.02$) 맥박수 변화가 더 컸는데(I 군 46.2 ± 27.9 회/분, II 군 26.8 ± 34.5 , $p=0.009$), 이는 두 약물의 작용기전의 차이 때문으로 생각된다.

기립경사검사 시 실신 발생에 관여하는 교감신경계와 부교감신경계의 활성도 정도에 따라 혈압 저하 및 맥박수 감소가 나타나는데 이에 따른 반응의 구분은 치료의 방향을 결정하는 데 도움을 준다.¹⁸⁾²⁵⁾²⁶⁾ I형 혼합형과 III형 혈관억제형은 베타차단제 등의 약물치료가 도움이 되고, II형 심장억제형은 인공심박조율기 이식이 도움이 될 수 있다. 류 등⁹⁾은 isoproterenol을 사용하면 II형이 감소하고, III형이 증가한다고 하였고 Kurbaan 등¹⁸⁾은 nitroglycerin을 사용하면 II형이 감소하고, I형이 증가한다고 하였는데 이는 nitroglycerin의 혈관확장 작용 때문이라고 하였다. 본 연구에서는 두 군 모두에서 I형이 가장 많고, I군에서 I형과 II형, II군에서 III형이 많아 류 등⁹⁾과 유사한 결과를 보였으며 두 약제 중 한가지만을 선택하여 사용하였기 때문에 약제에 따른 유형별 유발 빈도의 변화는 알 수 없었다.

기립경사검사에서 양성 반응이 나올 때까지 시간간격은 nitroglycerin 투여 후 Ammirati 등¹⁶⁾은 9.3 ± 4.4 분, Raviele 등¹⁷⁾은 7 ± 8 분 등으로 평균 10분 이내이다. Isoproterenol 투여 후는 Shen 등²⁷⁾은 11.7 ± 3.6 분으로 보고하였다. 본 연구에서도 isosorbide dinitrate 분무제 투여 후 8.5 ± 3.4 분, isoproterenol 투여 후 6.1 ± 3.6 분으로 10분 이내에 양성 반응이 나타났으나 I군에서 실신 유발까지의 시간이 더 길었다. 이는 매우 짧은 단순 기립경사검사 시간과 nitroglycerin의 간접적인 작용기전 때문에 더 긴 시간이 필요하였던 것으로 생각된다.

결론적으로 isosorbide dinitrate 분무제를 이용한 기립경사검사는 isoproterenol을 사용한 경우에 비하여 투여가 간편하고 심장 부작용이 적으며 예민도, 특이도, 예측도가 높아 원인 불명 실신 환자를 평가하는 기립경사검사의 유발 약제로서 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

제한점

본 연구는 isosorbide dinitrate 분무제가 기립경사검사에서 유발 약제로서 간편하고 유용하게 이용될 수 있음을 보여주었으나 몇 가지 제한점이 있다. 첫째는 isosorbide dinitrate 분무제의 유용성을 평가하기 위해 예민도, 특이도, 예측도를 isoproterenol을 사용한 경우와 비교하였는데 대조군이 정상인이 아니고 비혈관미주신경성 실신 또는 현기증 환자들이었다. 따라서 이들 관찰 값들이 진정한 의미의 예민도, 특이도, 예측도라고 할 수 없다. 진정한 의미의 정상인이 아니고 혈관미주신경성 실신으로 오인될 수도 있는 증상을 가진 사람이 대조군으로 이용되었기 때문에 위양성률이 실제보다 높아졌을 가능성이 있다. 그러나 본 연구는 기립경사검사의 유발 약제로서 isosorbide dinitrate 분무제와 전통적으로 가장 많이 사용되고 있는 isoproterenol을 비교하려고 한 것이었으므로 정상인이 아니었다더라도 임상적 특성이 같은 경미한 증상을 가진 환자를 대상으로 하였기 때문에 의미가 있다고 생각된다. 실제 본 연구에서 관찰된 예민도와 특이도는 다른 보고자와 매우 유사하여 대조군 선정에 따른 문제가 심각한 것은 아니었음을 시사해주었다.²⁴⁾ 둘째는 대상 환자에 실신 발작이 한 차례뿐이었던 환자가 포함되어 있다는 것이다. 양 군 사이에 한 차례 실신 환자의 비율에 차이는 없었으나 이들 환자에 의해 예민도가 낮아졌을 가능성을 배제하기 어렵다.¹⁹⁾ 셋째는 본 연구에 국한된 것이 아니지만 혈관미주신경성 실신을 진단하는 진단 기준이 환자의 병력이나 주관적인 호소에 의존하는 면이 많아 진료 또는 검사 의사 사이에 편차가 있을 수 있다는 점이다.²⁸⁾ 본 연구에서도 기립경사검사를 의뢰하는 의사가 전공의로부터 순환기분과 전문의에 이르기까지 다양하였다. 하지만 검사 결과 판정은 한 사람의 전문의에 의해 일관된 기준에 의해 시행하여 관찰자 간 오류를 최대한 줄였다.

요 약

배경 및 목적 :

기립경사검사는 원인 불명 실신의 진단에 유용한 검사이며 예민도를 높이기 위해 흔히 isoproterenol이 사용되고 있다. 본 연구는 입안에 분무하여 투여할 수 있는 isosorbide dinitrate 분무제를 이용한 기립경사검사의 유용성을 평가하기 위해 isoproterenol 유발 기립경사검사와 비교하였다.

방 법 :

원인 불명 현기증이나 실신을 주소로 내원한 환자 200명

을 대상으로 하였다. 20분간 60도 경사로 기저 기립경사검사에서 실신이 발생한 14명을 제외한 186명에서 무작위로 isosorbide dinitrate(Isoket[®]) 분무제를 입안에 두 번(2.5 mg) 뿌리거나(I 군), isoproterenol을 분당 3 μ g의 속도로 정맥으로 20분 동안 주입하였다(II 군). 유발 약제의 유용성은 약물 부작용 때문에 검사를 도중에 중단한 14명을 제외한 172명을 대상으로 평가하였다.

결 과 :

양 군 사이에 연령, 성별, 심혈관질환 위험인자, 실신의 정도나 빈도, 기간 등은 유의한 차이가 없었다. 실신 재현은 I 군(n=86)에서 41예(47.7%), II 군에서 36예(41.9%) 있었다($p>0.05$). 양성 반응의 유형은 양 군 모두에서 I 형이 가장 많았으나 I 형과 II 형은 I 군에서 II 군에서 보다 더 많았다(78% 대 55.6%, 12.2% 대 5.6%, $p<0.05$). 양성 반응이 나타날 때까지 평균 시간은 I 군 8.5 ± 3.4 분, II 군 6.1 ± 3.6 분으로 I 군에서 더 길었다($p<0.01$). Isosorbide dinitrate 분무제 유발 기립경사검사의 예민도와 특이도는 각각 73.5%, 87.5%여서 isoproterenol 유발 검사의 58.5%와 71.1%에 비해 의미 있게 더 높았다($p<0.01$). 경미한 약물 부작용의 빈도는 양 군 사이에 의미 있는 차이가 없었으나 심각한 심장 부작용은 II 군에서만 4예(4.3%) 발생하여 I 군에 비해 높았다($p<0.05$).

결 론 :

기립경사검사에서 유발 약제로서 isosorbide dinitrate 분무제는 isoproterenol에 비해 투여가 간편하며 부작용이 적고 예민도, 특이도가 높아 원인 불명 실신 환자를 평가하는데 유용할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 실신 ; 나이트레이트 ; 기립경사검사.

REFERENCES

- Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope. *Stroke* 1985;16:626-9.
- Benditt DG, Remole S, Balin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1528-37.
- Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993;328:1117-20.
- Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt test: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5.
- Abi-Samra F, Maloney JD, Found-Tarazi FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt test testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1202-14.
- Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989;1:658-60.
- Kim JS, Ryu JC, Joo SB, et al. Usefulness of head-up tilt test in adults with syncope or presyncope of unexplained origin. *Korean Circ J* 1996;26:855-64.
- Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-51.
- Ryu MH, Cho JG, Bae Y, et al. Head-up tilt test with isoproterenol provocation in syncope of unknown origin. *Korean J Intern Med* 1996;11:108-12.
- Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989;63:58-65.
- Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Isoproterenol tilt-table testing in patients with syncope and structural heart disease. *Am J Cardiol* 1996;78:700-3.
- Miyata S, Inoue H, Horimoto M, et al. Head-up tilt test combined with isoproterenol infusion provokes coronary vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1998;62:670-4.
- Raviele A, Gasparini G, di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-11.
- del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:564-70.
- Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997;133:504-7.
- Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:671-6.
- Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-72.
- Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ, et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999;84:665-70.
- Fitzpatrick AP, Lee RJ, Epstein LM, Lesh MD, Eisenberg S, Scheinman MM. Effect of patients characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing and the additional yield of drug provocation. *Heart* 1996;76:406-11.
- Jeong JO, Kim JS, Kim JK, et al. Head-up tilt test in subjects with no history of syncope or presyncope. *Korean Circ J* 2000;30:841-6.
- Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995;92:54-8.
- Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: a nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992;116:358-63.
- Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1194-8.
- Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol* 2000;55:351-5.
- Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-81.
- Kang TS, Kim DJ, Kwon HM, et al. Analysis of heart rate variability in 24-hour Holter monitoring of patients with vasovagal syncope. *Korean Circ J* 2000;30:1417-22.
- Shen WK, Kahangir A, Beinborn D, et al. Utility of a single-stage isoproterenol tilt table test in adults. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:985-90.
- Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.