

주요우울장애 환자에서 24시간 심박변이도 분석

인제대학교 의과대학 서울백병원 정신건강의학과,¹ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학과,² 인제대학교 스트레스연구소³

강종근¹ · 이선미¹ · 강은호² · 우종민^{1,3}

Analysis of Twenty-Four Hours Heart Rate Variability among Patients with Major Depressive Disorder

Jung-Kun Kang, MD¹, Sun-Mi Lee¹, Eun-Ho Kang, MD² and Jong-Min Woo, MD, MPH, PhD^{1,3}

Department of Psychiatry¹, Seoul Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Seoul,
Department of Neuropsychiatry², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,
Stress Research Institute³, Inje University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : There have been few comprehensive studies on the analysis of 24-hour HRV of major depressive disorder (MDD). The purpose of this study was to compare the autonomic nerve system of patients with a MDD with healthy patients and to examine the physiologic and clinical effects of 24-hour HRV by analyzing whether the HRV demonstrates the level of depressive symptoms after improving the symptoms in patients with a MDD.

Methods : The 24-hour HRV was measured in patient groups with a MDD (n=16) and control groups (n=16). The patients with a MDD received the follow up test for two months after the treatment.

Results : There were significant differences among the indexes (SDNN, rMSSD, SDNN index, and pNN50) of time-domain analysis and the indexes (TP, VLF, LF, HF, and ULF) of frequency-domain analysis of HRV between patient and control groups. The means of RR, SDNN, SDANN, and TP increased after two month of the treatment, comparing them with before the treatment, but there were no statistical significance.

Conclusion : The results of 24-hour HRV analysis indicated significant decrease of HRV indexes among MDD patients which may suggest decrease of parasympathetic nervous functions. (Anxiety and Mood 2013;9(2):140-146)

KEY WORDS : Heart rate variability · Autonomic nervous system · Major depressive disorder.

서 론

정상인의 심박동수는 끊임없이 변화하며, 안정 상태에서도 심장 박동 간격은 일정하지 않고 미세하게나마 지속적으로 변화한다. 이러한 심박 간격의 불규칙성은 인체의 항상성을 유지하는 하나의 기전으로 보고 있다. 이와 같은 자율신경계

의 상호 작용에 의한 생리적인 심박동수의 변동을 심박변이도(Heart Rate Variability)라 한다.¹ 심박변이도의 분석은 순간적인 심박동 및 심박동 사이의 간격의 변동을 반영하며 이는 심장에만 국한된 것이 아니라 교감신경과 부교감신경의 활동에 의해 조절되므로 전반적인 자율신경계의 활동과 연관이 있다.¹ 따라서 심박변이도의 감소는 심박동의 역동적 변화의 복잡성이 감소되었음을 의미하며 이는 끊임없이 변화하는 환경에 대한 체내대처능력의 감소를 뜻한다. 심박변이도는 임상에서 심혈관 질환뿐 아니라 주요우울장애, 공황장애, 외상 후 스트레스장애, 수면장애 등의 정신과적 질환에도 활용될 수 있다.²

주요우울장애는 정신장애의 진단 및 통계편람 제5판(the

Received : September 17, 2013 / Revised : October 14, 2013

Accepted : October 16, 2013

Address for correspondence

Jong-Min Woo, M.D., M.P.H., Ph.D., Department of Psychiatry, Seoul Paik Hospital, Inje University, 85 Jeo-dong 2-ga, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea
Tel : +82-2-2270-0063, Fax : +82-2-2270-0344

E-mail : jongmin-woo@gmail.com

5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual, DSM-5)에 따라 임상적 특징으로 진단³을 하고 이를 구별할 수 있는 생물학적 지표나 병태생리에 대한 많은 연구가 있으나 명확히 밝혀진 바는 아직 없다. 주요우울장애의 경우 정상인보다 심박변이도가 유의하게 낮다는 보고와 관상동맥질환을 가진 환자의 경우 우울증 척도가 높을수록 심박변이도가 낮다는 보고가 있다.^{4,5} 이는 주요우울장애에서는 부교감 신경의 활성을 감소시키고 교감 신경의 활성을 증가시켜 심장 기능 조절에 영향을 미치기 때문이다. 현재 임상에서 우울증 환자를 대상으로 자율신경기능의 평가를 위하여 단기간 5분 심박변이도 검사(short-term 5 minute HRV testing)가 널리 이용되고 있다.^{6,7} 단기간 심박변이도 측정 방식은 심장에 대한 자율신경계 조절기능을 평가하는 유용한 도구로 사용되고는 있으나, 5분 단기 측정만으로는 교감신경계의 활성도를 부가적으로 의미 있게 나타내주는 초저주파 영역(very low frequency, VLF)의 신뢰도가 떨어지는 단점이 있고 시간영역 분석에 있어서도 24시간 측정에서 더욱 확실한 결과를 얻을 수 있다고 알려져 있다.¹ 또한 24시간 심박변이도를 이용하면 단기간의 검사 방법에 비하여 연속적인 측정이 용이하고 일상 활동을 하는데 지장을 주지 않으며 주관적인 자가보고식 평가에 비해 객관적 이므로 심리학적 편향(bias)에 영향을 적게 받는 장점이 있다.⁸ 즉 24시간 심박변이도 검사는 일상적인 생활을 하면서 나타나는 자율신경계의 활동과 균형을 보여줄 수 있고 심전도를 부착한 채로 장시간 활동이 가능하기 때문에, 개인의 수면이나 일 중 리듬의 변화를 보기에 용이하다.⁹ 공황장애 환자에서 24시간 심박변이도 검사 결과를 분석하여 정상인에 비해 공황장애 환자군에서 심박변이도 총 주파수합(total power, TP)과 극저주파 영역(ultra-low frequency, ULF), VLF 성분이 감소했다는 보고¹⁰가 있지만 국내에서 주요우울장애 환자를 대상으로 24시간 심박변이도를 측정하고 이를 일상 생활의 신체활동과 연계하여 분석한 연구는 알려지지 않았다.¹¹

본 연구는 24시간 심박변이도 검사를 이용하여 주요우울장애 환자의 자율신경계 기능을 정상 대조군과 비교해보고, 주요우울장애 환자에서 증상이 호전된 이후 심박변이도가 환자의 우울 증상의 정도를 반영하는지 여부를 통하여 24시간 심박변이도 검사의 생리학적, 임상적 의미를 고찰해볼 것이다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

환자군은 2012년 11월 8일부터 2013년 6월 29일까지 서울백병원 정신건강의학과 우울증 클리닉을 방문한 환자들을 대상으로 정신건강의학과 전문의의 면담에 의해 DSM-IV-TR

진단기준에 따라 주요우울장애가 진단되고, 구조화된 면담 도구인 Mini International Neuropsychiatric Interview(M.I.N.I)를 시행하여 진단이 확인되며 공존질환 여부가 파악된 16명의 환자들을 대상으로 하였다. 연구 대상자들 중 주요우울장애 이외의 다른 정신과적 진단 기준을 충족시키는 경우나 심혈관계 질환과 같은 임상적으로 유의한 불안정한 질환이 있는 경우, 기존에 정신과 약물 치료나 인지행동 치료 및 정신분석적 치료를 정기적으로 받는 경우는 제외하였다.

정상 대조군은 환자군과 성별, 연령에 있어 차이가 없으며, 내과적, 정신과적 주요 질환의 병력이 없는 건강한 성인을 대상으로 학생과 의사, 간호사 그리고 병원에 근무하는 직원들로부터 16명이 모집되었다. 연구 대상자들로부터 자세한 병력 및 이학적 검사를 시행하였으며, 자율신경계 기능에 이상을 미칠 수 있는 순환기, 내분비 질환을 가진 사람은 연구 대상으로부터 제외하였다. 연구자들은 모든 연구 대상자들에게 연구 과정을 설명하고 연구에 참여하기 전에 인제대학교 서울백병원 임상시험위원회의 심의를 거친 문서화된 연구 참여 동의서를 받았다.

연구 방법

환자군 및 대조군 모두에서 장시간 RR interval(RRI) recorder인 The MOCA(Monitor and Care, Taewoong Medical, Korea)를 전용 Y자 형태의 전극에 연결하여 심장아래의 적합한 위치에 부착시켰고 24시간 심박변이도 측정과 분석을 하였다. 대조군은 연구 시작시점에 한 차례 24시간 동안 심박변이도를 측정하였고, 주요우울장애 환자군은 연구 시작 시점과 치료를 시작한 지 2개월 후 두 차례에 걸쳐 측정하였다. 24시간 동안 평상 시 활동과 마찬가지로 하도록 했고 심리적 상태에 대한 평가도 함께 실시하였다. 정상 대조군은 해밀턴 우울 척도 검사(Hamilton Depression scale, HAMD) 및 해밀턴 불안 척도 검사(Hamilton Anxiety scale, HAMA), 임상 전반적 인상척도(Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)를 연구 시작 시점에 한 차례 시행하였고, 주요우울장애 환자군은 연구 시작 시점과 치료를 시작한 지 2개월 후 두 차례에 걸쳐 시행하였다. 환자군은 치료 시작 후 에스시탈로프람(escitalopram) 10~20 mg을 증상에 따라 투여하였다. 급성기 증상 조절을 위해 벤조디아제핀(benzodiazepine)을 투여하였고, 용량에 제한을 두지 않았다. 모든 대상자는 심박변이도 측정 기기를 사워나 목욕을 하는 경우는 제외하는 대신 수면 시간을 포함한 24시간 동안 왼쪽 가슴 아래 부위에 부착한 채로 일상 생활을 하도록 했고 과격한 운동이나 활동은 하지 않도록 했다.

한편 연구에 참여했던 16명의 주요우울장애 환자군 중 2명이 2개월 후에 시행된 2차 검사에 참여하지 못하였다. 1명은

병원 미방문, 1명은 측정 오류로 인하여 탈락된 군으로 남자가 1명, 여자가 1명이었으며, 2차 검사에 참여한 군과 연령과 성별, 그리고 주요우울장애의 심각도에 있어서 유의한 차이는 없었다.

심박변이도 분석

심박수 변이도 분석 지표는 시간영역 분석(time domain analysis)과 주파수영역 분석(frequency domain analysis)으로 산출하였고, 주파수 변환 방법으로는 기존에 주로 이용되는 Fast Fourier transform 방법 대신 24시간과 같이 장시간 측정을 하는 경우 발생하는 노이즈나 탈락신호들에 대해 보다 우수한 처리를 한다고 알려져 있는 Lomb periodogram을 사용하였다.¹²

시간영역 분석 지표로는 24시간 평균 심박간격(mean of all RR intervals between normal beats, mean NN), 24시간 동안 측정된 정상 심박간격의 표준편차(standard deviation of all normal RR intervals in the entire 24-hour recording, SDNN), 5분 간격마다의 평균 심박간격의 표준편차(standard deviation of the average normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hours recording, SDANN), 5분 간격마다의 평균 심박간격의 표준편차의 평균(mean of the standard deviation of all normal R-R intervals for all 5-minutes segments of the entire recording, SDNN index), 이웃 심박간격의 차이들에 대한 제곱의 평균의 제곱근(the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals, rMSSD), 전체 심박간격수에 대하여 이웃 심박간격이 50 ms 이상 차이가 나는 간격수의 비율(percentage of adjacent R-R intervals that varied by more than 50 ms, pNN50) 그리고 심박수 변이도 지표(integral of the density distribution divided by the maximum of the density distribution, HRV index)를 분석하였다.

주파수영역 분석 지표로는 총 주파수합, 극저주파 영역(ULF : 0.0003~0.003 Hz), 초저주파 영역(very low frequency, VLF : 0.003~0.04 Hz), 저주파 영역(low frequency, LF : 0.04~0.15 Hz), 고주파 영역(high frequency, HF : 0.15~0.4 Hz), 저주파 영역의 정상화 단위(nLF : LF/total power-VLF ×100), 고주파 영역의 정상화 단위(nHF : HF/total power-VLF ×100) 그리고 저주파 영역과 고주파 영역의 비(LF/HF)를 분석하였다.

통계 분석

측정치는 중앙값(median)과 사분위수범위(interquartile

range)로 제시하였고 유의수준은 p-value<0.05으로 하였다. 주요우울장애 환자와 정상군의 인구학적 자료에서 나이, 키, 몸무게, 체질량지수 등의 연속형 변수는 Mann-Whitney U test로 분석하였고 성별과 알코올 섭취, 흡연 유무는 chi-square test와 Fisher's Exact test를 사용하였다. 치료 시작 전의 집단 간 비교(주요우울장애 집단과 정상 대조군 집단)는 두 집단의 결과가 정규 분포를 이루지 않아서, Mann-Whitney U test를 시행하였다. 그리고 주요우울장애 집단에서의 집단 내 비교 즉, 치료 시작 전과 치료 시작 후 2개월이라는 시간적 차이에 따른 비교를 위해 Wilcoxon signed ranks test를 시행하였다. 또한, 심리적 측정 지수들과 심박변이도 측정 지수간의 상관 관계를 분석하기 위해 Spearman 상관 분석을 시행하였다. 연구 결과에 대한 통계 처리는 컴퓨터용 소프트웨어인 SPSS 19.0 version을 이용하였다.

결 과

인구학적, 임상적 특성 비교

연구 대상자들의 인구통계학적 자료는 Table 1에 제시되었다(Table 1). 치료 전의 주요우울장애 환자군은 정상 대조군과 비교하여 연령(p=0.086) 및 성별(남자 7명, 여자 9명 vs. 남자 8명, 여자 8명, p=0.780), 체질량지수(p=0.696)에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. CGI-S, HAMD, HAMA와 같은 심리적 평가에서는 주요우울장애 환자군과 정상 대조군에서 유의한 차이를 보였다(CGI-S, p<0.001 ; HAMD, p<0.001 ; HAMA, p<0.001).

주요우울장애 환자의 24시간 심박변이도 분석

주요우울장애 환자군과 정상 대조군 간에 심박변이도를 비교하였을 때 시간영역 분석 지표인 SDNN, rMSSD, SDNN index, pNN50(SDNN, p<0.039 ; rMSSD, p<0.011 ; SDNN index, p<0.001 ; pNN50, p<0.011) 및 주파수영역 분석의 TP, VLF, LF, HF, ULF 지표가 유의한 차이를 보였다(TP, p<0.005 ; VLF, p<0.006 ; LF, p<0.003 ; HF, p<0.010 ; ULF, p<0.035). SDANN, LF/HF ratio은 정상 대조군에 비하여 주요우울장애 환자군에서 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

심박변이도의 우울 증상의 정도와의 상관관계

심리적 지수들과 심박변이도 측정 지수 사이의 상관 관계를 알아보기 위해 Spearman 상관 분석을 시행하였으나, 우울 및 불안지수들과 심박동수나 심박변이도 사이에는 유의한 상관관계가 존재하지 않았다(Table 4).

주요우울장애에서 항우울제 치료 후의 24시간 심박변이도 분석

주요우울장애 환자들에서 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 심리적 평가와 24시간 심박변이도에 대하여 치료 전

과 치료 2개월 후를 비교하였을 때 CGI-S, HAMD, HAMA에서 치료 전후에 따라 유의한 차이를 보인 것에 반해(CGI-S, $p < 0.003$; HAMD, $p < 0.001$; HAMA, $p < 0.001$), 24시간 심박변이도 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았

Table 1. Demographic and clinical characteristics in depression group and control group

Clinical variables	MDD (N=16)		Control (N=16)		p-value
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	
Male, n (%)	7 (47.8)		8 (50)		0.780
Alcohol, n (%)	4 (25)		5 (31.3)		0.780
Smoking, n (%)	6 (37.5)		4 (25)		0.564
Age (yr)	46	30.8 to 52	28	25.3 to 42.3	0.086
Height (cm)	166.5	162 to 173.8	167.5	162.5 to 174.8	0.642
Weight (kg)	64	53.3 to 71	64.5	56.3 to 74.3	0.897
BMI (kg/m ²)	23	20.5 to 24.6	22.5	21.2 to 23.9	0.696
CGI-S	4	4 to 5.8	1	1 to 1	<.001*
HAMD	22.5	18 to 26	3	2 to 4	<.001*
HAMA	21.5	19 to 24.8	3	2 to 3.75	<.001*

Comparison using Mann-whitney test, chi-square test and Fisher's Exact test, Interquartile range : 25th percentile to 75th * : p-value < 0.05. MDD : major depressive disorder, SD : standard deviation, BMI : body mass index, CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity, HAMD : Hamilton Depression Scale, HAMA : Hamilton Anxiety Scale

Table 2. Comparison of time-domain 24hours HRV measures with depression and control group

	MDD (N=16)		Control (N=16)		p-value
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	
Mean HR (min)	74.9	69.6 to 84.1	73.4	69.5 to 81.2	0.696
Mean RR (msec)	804.3	720.7 to 865.8	821.2	742.8 to 870.5	0.724
SDNN (msec)	130.4	105.6 to 143.6	170.9	123.8 to 188.9	0.039*
rMSSD (msec)	22.5	15.6 to 28	32.6	23.1 to 39.3	0.011*
SDANN (msec)	112	95.7 to 121.1	162.5	108.6 to 181.3	0.061
SDNN index	42.3	34.1 to 55.2	63.4	51.2 to 66.5	0.001*
pNN50 (%)	3.2	0.7 to 7.3	11	4 to 17.2	0.011*

Comparison using Mann-Whitney test, Interquartile range : 25th percentile to 75th percentile. * : p-value < 0.05. MDD : major depressive disorder, SD : standard deviation, BMI : body mass index, CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity, HAMD : Hamilton Depression Scale, HAMA : Hamilton Anxiety Scale, Mean RR : mean of all RR intervals between normal beats, SDNN : standard deviation of all normal RR intervals in the entire 24-hour recording, SDNN index : mean of the standard deviations of all normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hour recording, SDANN : standard deviation of the average normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hours recording, rMSSD : the square root of the mean of the squares of differences between adjacent normal RR intervals over the entire 24-hour recording, pNN50 : percent of differences between adjacent normal RR that are > 50 ms over entire 24-hour recording

Table 3. Comparison of frequency-domain 24hours HRV measures with depression and control group

	MDD (N=16)		Control (N=16)		p-value
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	
Total power, msec ²	2,565.4	1261.2 to 3505.2	4,505	3127.5 to 5581.3	0.005*
ULF, msec ²	1,6627.7	11197.9 to 21696.8	25,956	14773.5 to 33332.5	0.035*
VLF, msec ²	1,633.9	963.2 to 2716.3	3,027.5	2128.6 to 3779.5	0.006*
LF, msec ²	463.7	205.7 to 891.9	964.9	685.1 to 1259.6	0.003*
HF, msec ²	209.1	129.9 to 375.1	569	262 to 927.9	0.010*
LF/HF	2.5	1.7 to 3.5	3.2	2.2 to 4.2	0.341
nLF (%)	65.1	55.9 to 72.2	67.1	61.7 to 73.9	0.445
nHF (%)	34.9	22.8 to 44.1	32.9	26.1 to 38.3	0.445

Comparison using Mann-Whitney test, Interquartile range : 25th percentile to 75th percentile. * : p-value < 0.05. MDD : major depressive disorder, SD : standard deviation, TF : total frequency power, ULF : ultra frequency power, VLF : very low frequency power, LF : low frequency power, HF : high frequency power, LF/HF : ratio of power in LF/HF, nLF : LF in normalized units, nHF : HF in normalized units

Table 4. The correlation of the 24hours HRV measures with clinical variables in patients with MDD (n=16)

	Mean HR (min)	Mean RR (msec)	SDNN (msec)	rMSSD (msec)	SDANN (msec)	SDNN index	pNN50 (%)	Total power, msec ²	ULF, msec ²	VLF, msec ²	LF, msec ²	HF, msec ²	LF/HF
CGI-S	0.396	-0.396	-0.430	-0.614*	-0.466	-0.603*	-0.583*	-0.626*	-0.402	-0.572*	-0.573*	-0.530*	-0.078
HAMD	0.480	-0.480	-0.215	-0.245	-0.200	-0.202	-0.280	-0.282	-0.206	-0.248	-0.265	-0.203	0.036
HAMA	0.431	-0.431	-0.416	-0.334	-0.424	-0.289	-0.351	-0.276	-0.404	-0.276	-0.351	-0.325	0.006

Spearman's correlation coefficient, * : p-value<0.05. CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity, HAMD : Hamilton Depression Scale, HAMA : Hamilton Anxiety Scale, Mean RR : mean of all RR intervals between normal beats, SDNN : standard deviation of all normal RR intervals in the entire 24-hour recording, SDNN index : mean of the standard deviations of all normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hour recording, SDANN : standard deviation of the average normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hours recording, rMSSD : the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals over the entire 24-hour recording, pNN50 : percent of differences between adjacent normal RR that are > 50 ms over entire 24-hour recording, TF : total frequency power, ULF : ultra frequency power, VLF : very low frequency power, LF : low frequency power, HF : high frequency power, LF/HF : ratio of power in LF/HF

Table 5. Psychological characteristics and 24hours HRV at pretreatment and 2 months after treatment in MDD group

	Baseline (n=14)		After 2 months of treatment (n=14)		p-value
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	
CGI-S	4.5	4 to 6	4	3 to 5	0.003*
HAMD	23.5	18 to 26	13.5	12 to 17	0.001*
HAMA	22.5	19 to 25	13.5	10.8 to 16.3	0.001*
Mean HR (min)	76.7	70.5 to 85.6	75.3	69.3 to 84	0.490
Mean RR (msec)	786.5	709.5 to 858.3	801.6	722.5 to 873	0.594
SDNN (msec)	124.6	103.7 to 139.8	132.2	109 to 158.6	0.551
rMSSD (msec)	20.7	15.3 to 27	24.3	18.3 to 32.4	0.433
SDANN (msec)	110.9	94.6 to 121.1	115.4	80 to 144.6	0.638
SDNN index	39.9	32.6 to 54.7	44	35.3 to 55.4	0.807
pNN50 (%)	2.8	0.6 to 6.8	3.7	1.8 to 10	0.479
Total power, msec ²	2,052.1	1193.4 to 3334.9	2,465.3	1401 to 3799.6	0.331
ULF, msec ²	15,650.6	10749.1 to 21117.1	17,332.8	11672 to 27014.8	0.363
VLF, msec ²	1490	890 to 2300	1817	1024.3 to 2887.5	0.397
LF, msec ²	375.9	197.8 to 704.9	449.1	263 to 795.4	0.551
HF, msec ²	170.2	127.5 to 321.3	244.6	159.4 to 379.2	0.433
LF/HF	2.8	1.8 to 3.9	2.8	1.7 to 4.8	0.289
nLF (%)	67	56.5 to 73.2	66.1	54.8 to 75.9	0.470
nHF (%)	33	26.8 to 43.5	33.9	24.1 to 45.2	0.470

Wilcoxon signed ranks test, Interquartile range : 25th percentile to 75th percentile * : p-value<0.05. MDD : major depressive disorder, SD : standard deviation, BMI : body mass index, CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity, HAMD : Hamilton Depression Scale, HAMA : Hamilton Anxiety Scale, Mean RR : mean of all RR intervals between normal beats, SDNN : standard deviation of all normal RR intervals in the entire 24-hour recording, SDNN index : mean of the standard deviations of all normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hour recording, SDANN : standard deviation of the average normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire 24-hours recording, rMSSD : the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals over the entire 24-hour recording, pNN50 : percent of differences between adjacent normal RR that are > 50 ms over entire 24-hour recording, TF : total frequency power, ULF : ultra frequency power, VLF : very low frequency power, LF : low frequency power, HF : high frequency power, LF/HF : ratio of power in LF/HF, nLF : LF in normalized units, nHF : HF in normalized units

다. Mean RR, SDNN, SDANN, TP 등은 치료 전에 비하여 치료 2개월 후에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 5).

고 찰

본 연구에서 치료 전의 주요우울장애 환자군과 정상 대조군을 비교하였을 때, 부교감신경의 활성도를 반영하는 것으

로 알려진¹ SDNN, rMSSD, HF, VLF가 환자군에서 유의하게 낮게 측정되었다. 대체로 교감신경과 부교감신경의 활성비율을 반영한다고 알려진¹ LF/HF비는 우울증에서 증가되는 것으로 알려져 있으나,^{4,5} 본 연구에서는 LF/HF 비가 낮게 나타났다. 이는 교감신경의 활성도를 반영하는 LF가 상대적으로 낮게 측정된 것 때문으로 보이며, 다른 연구에서도 주요우울장애에서 교감 신경의 감소를 보고한 바 있다.^{13,14} 주파수영역 분석에서 자율신경계의 전체적인 활성 정도를 반영하는

TP의 감소는 심박동의 역동적 변화의 복잡성이 감소하였음을 의미하고 변화하는 환경에 대한 체내 적응능력의 저하를 시사한다.¹ 이 결과는 이전의 연구에서 주요우울장애 환자가 정상군에 비해 심박변이도 지표가 유의하게 낮게 측정되었던 결과와 일치한다.¹⁵ 그리고 기존의 연구와 마찬가지로 본 연구에서도 5분 간의 단기간에서 측정이 어렵지만 24시간처럼 장시간 심박변이도 측정에서 임상적으로 우울 증상과 연관이 있다고 알려져 있는 ULF에서도 유의한 차이를 보였다.⁸

그 동안 주요우울장애 환자에서의 자율신경계 이상에 관한 많은 논의가 있었다. 예를 들면 주요우울장애에서 피부 전도를 통한 교감신경 기능의 활성 증가나 유발검사(provocative maneuver ; orthostatic challenge, Valsalva test)를 통한 부교감신경의 활성 감소를 확인할 수 있다.^{16,17} 심박변이도는 동결절의 교감신경 및 부교감신경의 평형상태를 나타내어 체내 자율신경계의 활성도를 평가하는 지표이다.¹⁸ 심박변이도의 평가에 사용되는 다양한 지표가 있지만 어느 지표가 임상에서 사용되기 가장 적합한 지표인지에 대한 일치된 견해가 아직은 없다. 평균 심박수와 모든 정상 RR 간격의 표준편차인 SDNN이 가장 많이 연구되었고 임상에서 흔히 사용되고 있다.¹⁹ 그리고 시간영역 분석은 짧은 시간 간격으로 분석된 성적을 평균하는 주파수영역 분석보다 장시간 분석에 재현성과 신뢰성이 높기 때문에 24시간 심박변이도 분석에 선호되는 방법으로 알려져 있다.¹ 이는 주요우울장애 환자를 대상으로 심박변이도 측정을 하였을 때 교감신경계 활성의 증가와 부교감신경계 활성이 감소된다는 기존의 연구 결과와 일치한다.⁴

24시간 심박변이도 분석에서 시간영역 지표는 RR 간격을 분석하는 경우와 RR 간격 차를 분석하는 방법이 있다. RR 간격을 분석하여 얻은 지표로는 RR 간격의 변화뿐만 아니라 일중 RR 간격의 변화도 포함하는 전반적인 심박수 변이도의 지표가 된다.²⁰ 따라서 전반적인 자율신경계의 활성도를 반영한다.²⁰ SDNN은 단시간 내 RR 간격의 변화를 주로 초래하는 미주 신경의 활성과 아울러 일중 RR 간격의 변화에 강한 영향을 받는 지표로 주파수영역 분석 지표 중 TP 성분 및 VLF 성분과 유의한 관계를 보인다.¹ SDANN은 SDNN에 비해 5분 이내의 단시간 내 R-R 간격의 변동에는 예민하지 못하지만 일중 RR 간격의 폭을 잘 반영하고 VLF 성분과 유의한 관계를 보인다.¹ 본 연구에서 24시간 심박변이도 측정을 통해 주요우울장애에서 정상 대조군에 비해 SDNN과 SDANN의 평균값인 SDNN index가 유의하게 감소하였음을 확인하였고, 주파수영역에서 TP, ULF, VLF 성분도 통계적으로 유의하게 나타나 기존의 24시간 동안의 심박변이도를 이용한 연구 결과와 일치하였다.¹⁵ RR 간격 차의 시간영역 분석 지표 중 rMSSD와 pNN50은 전체 심박 간격에 대한 이웃 심박 간격의 비를 나타

내는 지표로 단기 심박변이도를 반영하는 것으로 주로 미주 신경의 긴장성 변화에 민감하며 호흡에 의해 많은 영향을 받으며, 주파수영역 지표의 HF와 밀접한 관계를 가지고 있다.^{1,20,21} 주파수영역 지표의 LF와 시간영역 지표의 SDNN은 장기 심박변이도를 나타내는 것으로 SDNN이 큰 경우에는 심박 변동 신호가 불규칙하다는 것을 의미하며, 반대로 SDNN이 작은 경우는 심박 변동 신호가 그만큼 단조롭다는 것을 의미한다.¹ 본 연구에서 주요우울장애 집단의 SDNN이 정상 대조군보다 유의한 차이를 보였는데 주요우울증 환자의 심박변이도가 더 단조로움에 인체 내외의 환경 변화에 신속하고 적절한 자율신경 항상성 유지의 어려움, 여러 스트레스에 대한 대처능력의 저하, 자율신경계의 인체 조절 능력의 상실이 더 심각하다는 것을 의미한다.⁵ 그리고 주파수영역 지표 중 LF는 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 동시에 반영하나 대부분은 교감활동의 지표로 활용되며, 이를 통해 생체 내 에너지 공급에 관여하는 교감 신경 활동의 많은 부분에 대한 설명이 가능하다.¹⁵

주요우울장애 환자군과 정상 대조군의 자율신경계 활성의 차이를 보는 것 이외에도 본 연구에서는 주요우울장애 환자에서 우울 증상이 호전된 이후 심장의 자율신경기능의 이상이 정상적으로 되돌아오는지의 여부와 주요우울장애와 연관된 자율신경기능 조절이상에 항우울제가 어떤 영향을 미칠 것인가에 대하여 알아보았다. 주요우울장애 환자들에서 우울 증상이 호전되었지만 심박변이도가 정상화되지 않는다면 기존의 우울증상을 가진 환자에서 심장의 자율신경기능의 병리는 우울증상의 심각도와는 독립적이라는 것을 의미한다.¹³ 본 연구에서 주요우울장애 환자군은 2개월 간의 약물 치료를 통해 임상적으로 증상 호전을 보였으나, 치료 전, 후에 측정된 24시간 심박변이도 수치에서 유의한 호전을 보이지는 않았다. 그 원인으로는 주요우울장애 환자들에서 치료 2개월 후의 심리적 평가에서 항우울제 치료로 우울 증상이 호전되었다고 해도 정상이었을 때와 비교하여, 경미한 우울 증상을 여전히 보이고 있는 점을 고려해 볼 수 있다. 실제 항우울제 치료로 우울 증상이 호전되었다고 해도 정상일 때만큼 심박변이도가 호전되지 않았다는 연구 결과도 있다.^{22,23} 향후 주요우울장애에서 완치된 환자군과 정상 대조군의 자율신경계를 분석한다면 질병 자체로 인하여 심박변이도에 영향을 주는 생리적 요인을 관찰할 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 심박변이도는 연령, 성별, 흡연, 음주, 체질량지수 뿐만 아니라 평상 시 신체활동 정도, 생활습관, 스트레스 그리고 체위변화 등에 영향을 받고 있으나²⁴ 본 연구에서는 위의 조건을 완벽하게 통제하지 못하였다. 하지만 환자군과 정상 대조군 모두에서 검사를 받는 24시간 동안 지나친 활동이나 운동을 피하게 함으로써 최대한의 오차를 줄이

고자 했다. 둘째, 약물 치료 시 일부 환자에서 일시적이지만 벤조디아제핀 계열의 알프라졸람(alprazolam)을 병용 투여한 경우도 있었고, 에스시탈로프람(escitalopram)의 용량도 임상 의사의 판단에 따라 10~20 mg으로 용통성 있게 사용했다는 점이다. 모든 환자가 똑같은 조건에서 약물 치료를 받은 것이 아니라는 제한점이 있을 수 있겠다. 셋째, 주요우울장애 환자 군 내에서 2개월 후 24시간 심박변이도 측정에서 큰 변화를 보이지 않은 이유로 2개월이라는 기간이 유의한 생리적 변화를 가져올 만한 충분한 시간이 되지 못했을 수도 있다. 우울 증상 변화에 의한 심박변이도와의 연관성을 명확히 알기 위해서는 주요우울장애에서 완전히 회복된 관해 상태의 환자군과 정상군과의 심박변이도 비교를 통해 주요우울장애가 지닌 생리적 이상을 확인하는 후속연구가 필요하다.

결 론

본 연구는 24시간 심박변이도를 이용하여 주요우울장애 환자와 정상 대조군에서 자율신경계 기능을 비교해보았고, 주요우울장애에서 심박변이도 지표의 유의한 감소를 통해 부교감신경이 감소되어 있음을 확인하였다. 심박변이도의 감소는 자율신경계의 비정상적이고 불충분한 적응성을 반영하는 지표로 사용될 수 있을 것이다. 하지만 주요우울장애 환자군에서 2개월 간의 약물 치료를 통하여 심리적 지표에서 호전을 보인데 반해 치료 전, 후에 측정된 24시간 심박변이도 지표에서 통계적으로 유의한 호전을 보이지는 않았다. 하지만 과거의 연구와 비교할 때, 본 연구는 국내에서 주요우울장애 환자들을 대상으로 정신과적 치료를 하였을 때 심리적 우울 지표와 함께 24시간 심박변이도 측정을 통하여 신체적 우울 지표를 관찰해본 연구라는 점에 그 의의가 있다.

중심 단어: 심박변이도 · 자율신경계 · 주요우울장애.

REFERENCES

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
2. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998;21:719-724.
3. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013;12:92-98.
4. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
5. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate

- variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
6. Migliaro ER, Contreras P. Heart rate variability: short-term studies are as useful as holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:313-320.
7. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998;80:156-162.
8. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol* 2001;56:131-150.
9. Dobkin PL, Pihl RO. Measurement of psychological and heart rate reactivity to stress in the real world. *Psychother Psychosom* 1992;58:208-214.
10. Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, et al. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res* 1998;78:89-99.
11. Schwerdtfeger A, Friedrich-Mai P. Social interaction moderates the relationship between depressive mood and heart rate variability: evidence from an ambulatory monitoring study. *Health Psychol* 2009;28:501-509.
12. Burr RL, Cowan MJ. Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol* 1992;25 Suppl:224-233.
13. Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, et al. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord* 1998;48:115-124.
14. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991;37:35-46.
15. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139-149.
16. Davidson J, Turnbull CD. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *Br J Psychiatry* 1986;148:442-446.
17. Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Lechin AE, Baez S, Lechin ME, et al. Plasma neurotransmitters, blood pressure and heart rate during supine resting, orthostasis and moderate exercise in severely ill patients: a model of failing to cope with stress. *Psychother Psychosom* 1996;65:129-136.
18. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-258.
19. Kim GM, Woo JM. Determinants for heart rate variability in a normal Korean population. *J Korean Med Sci* 2011;26:1293-1298.
20. Lee HR, Oh JS, Choi SH, Jung P, Ryu TH, Kim SM, et al. Comparison of Heart Rate Variability in Kidney Transplantation and End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis. *Korean J Med* 2012;83:606-612.
21. Tsuchiya T, Okumura K, Yasue H, Kugiyama K, Ogawa H. Heart period variability in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 1996;77:932-936.
22. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-647.
23. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
24. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006;44:1031-1051.