

심근 경색증 환자에서 자율신경계 반응의 변화*

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박지원 · 윤호중 · 정옥성 · 박준철 · 김철민 · 박인수

김재형 · 최규보 · 홍순조

= Abstract =

Changes of Responses of Autonomic Nervous System in Patients after Myocardial Infarction

Ji Won Park, M.D., Ho Joong Youn, M.D., Wook Sung Chung, M.D.,

Joon Chul Park, M.D., Chul Min Kim, M.D., In Soo Park, M.D.,

Jae Hyung Kim, M.D., Kyu Bo Choi, M.D., Soon Jo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : The autonomic nervous system plays a critical role in triggering ventricular arrhythmia and sudden death early after acute myocardial infarction. This study was designed to determine whether or not vagal and sympathetic responses are impaired after myocardial infarction and to evaluate the utility of physiologic stress tests for assessing autonomic dysfunction after myocardial infarction.

Methods : 8 male patients with acute myocardial infarction(Group A) and old myocardial infarction(Group B) were studied with 8 control subjects of coinciding age and sex. 5 physiologic stress tests(deep breathing, sudden standing, Valsalva maneuver, ice bag application on the face, 70° head-up tilt test) were performed.

Results :

- 1) Variation in heart rate during deep breathing, Standing-up, Valsalva maneuver, and ice bag application on the face was less in Group A than in Group B or Group C.
- 2) There was no significant difference in variation of heart rate between Group B and Group C.
- 3) Variation in heart rate caused by 70° tilt was not significantly different among the three groups.

Conclusion : Early after myocardial infarction, parasympathetic responses were significantly impaired, whereas sympathetic responses remained intact. Heart rate variability using physiologic stress test may be provide a means of detecting autonomic dysfunction after acute myocardial infarction.

KEY WORDS : Autonomic nervous system · Myocardial infarction.

*본 논문은 1992년도 가톨릭대학교 의과대학 연구비 보조로 이루어 졌음.

본 논문은 1992년도 추계 대한 내과학회에서 발표되었음.

서 론

인체에서 교감신경계가 활성화 되면 심장의 수행능력이 향상되며 부교감신경계의 활성화에 의해서 나타나는 서맥은 심근의 산소 요구량을 감소시켜 주는데 이러한 기능들은 모두 인체에 도움을 주는 바람직한 반사반응이라고 할 수 있다¹⁾.

심근 경색증 이후에 발생할 수 있는 심혈관성 사망 및 심인성 급사에 대한 위험인자에 대해 많은 연구가 진행되어 왔으나 아직도 정확히 규명되지는 않고 있다. 이미 알려진 것으로는 좌심실 기능부전의 정도, 관상동맥 협착의 정도, 복합성 심실성 부정맥의 발생 빈도 등이 중요한 위험인자로 알려져 있으며 그 외에도 최근에 심근 경색 후 자율신경계 반응의 변화에 대한 중요성이 점점 강조되고 있다²⁾. 심근 경색증 후 심장 박동수의 증가에 따른 자율신경계의 방어능력의 상실이 경색 심근의 크기를 증가시킬 수 있으며 심각한 심실성 부정맥을 유발시킬 수 있는 것으로 보고 있다. 1987년 Kleiger 등은 심근 경색 후 심박수 변동성(heart rate variability)의 감소와 사망률의 증가 사이에 밀접한 관계가 있다고 보고하였다^{4,5)}. 이에 저자들은 심근 경색증 환자에서 부교감 신경계 및 교감 신경계 반응의 변화를 관찰하고 심근 경색증 후 자율신경계의 기능 장애를 알아보는데 있어서 생리학적 부하검사의 유용성을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상 환자는 심전도상, 임상적으로 그리고 효소학적 기준에 의하여 첫번째 심근 경색증으로 진단된 16명의 남자와 8명의 연령-성별 대비 대조군을 대상으로 하였다(Table 1).

Table 1. Selection of patients

	Group A	Group B	Group C
Number	8	8	8
Age(Yr)	59± 9	58± 10	58± 7
Onset(days)	15± 4	229± 66	
Peak CPK*	1454± 1371	1590± 1064	

*unit/l

A군은 심근 경색증 후 평균 15일 즉 2주 전후의 환자를 대상으로 하였고 B군은 심근 경색증 후 평균 229일 즉 6개월 이후의 환자를 대상으로 하였다. C군은 8명으로 정상 대조군이였다. 모든 대상 환자에서 고혈압, 심부전증, 당뇨병, 심방세동은 없었다.

2. 방 법

각 군의 환자를 대상으로 자율신경계 반응의 변화를 알아보기 위하여 5가지 방법의 생리학적 부하 검사를 시행하였는데 심근 경색증이 있었던 환자들(A군과 B군)은 검사 3일전 부터 베타 차단제 및 칼슘 길항제의 투약을 중지 하였으며 Nitrate 제제는 24시간 전부터 투약을 중지하였고, 검사는 가벼운 점심식사 후 2시에서 4시 사이에 실시하였다.

1) 심호흡

10분간 양와위로 안정시킨 후 metronome을 이용하여 분당 6회의 심호흡을 시켰으며 이때 계속 심전도를 기록하여 최고와 최소의 R-R 간격의 차이를 구하였다.

2) 기 립

10분간 양와위로 안정을 시킨후 갑자기 기립을 시켰으며 그동안 계속 심전도를 기록하여 기립 후 심전도상 30번째 beat 주변의 가장 긴 R-R 간격과 15번째 beat 주변의 가장 짧은 R-R 간격을 측정하여 30 : 15 비를 구하였다.

3) 발살바 방법(Valsalva test)

10분간 양와위로 안정시킨 후 심호흡을 시키고 manometer에 연결되어 있는 tube를 15초간 40 mmHg로 불게 하였으며 그동안 계속 심전도를 기록하여 발살바 조작 후의 가장 긴 RR 간격 및 발살바 조작 동안의 가장 짧은 RR 간격을 구하여 발살바 비(Valsalva ratio)를 구하였다.

4) Ice bag application on the face

안면부에 얼음 주머니를 적용시키기 전에 심박동수를 기록하고 안면부에 0°C의 얼음 주머니를 올려놓고 심전도를 기록하여 심박동수의 % slowing을 측정하였다.

이상의 4가지 방법(A-D)은 부교감 신경계의 반응을 보는 검사방법이다.

5) 70° head-up tilt test

교감신경계의 반응을 보는 검사방법으로 10분간 앙와위로 안정을 시킨 후 발판이 달린 판(Table)을 이용하여 20분간 70° head up tilt test를 시행하였으며 매 5분마다 심전도와 심박동수, 혈압을 측정하였다.

3. 통계적 처리

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하여 통계적 검증을 위하여 paired t test를 이용하였으며 5% 이하의 P 값을 보이는 경우를 유의하다고 평가하였다.

결 과

1) 심호흡시 최고 및 최저 R-R 간격의 차이는 A군에서 60.0 ± 14.14 msec B군에서는 156.0 ± 67.64 msec 및 C군에서는 160.0 ± 31.6 msec로서 A군이 B군 및 C군에 비하여 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.005$)(Fig. 1).

2) 자세 변화에 따른 최고 및 최저 R-R 간격의 비(30 : 15 ratio)는 A군이 0.98 ± 0.03 , B군이 1.04 ± 0.04 및 C군이 1.09 ± 0.06 으로서 A군이 B군 및 C

군에 비하여 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.005$)(Fig. 2).

3) 발살바 조작시 최고 및 최저 R-R 간격의 비(Valsalva ratio)는 A군이 1.08 ± 0.08 , B군이 1.34 ± 0.17 및 C군이 1.31 ± 0.13 으로서 A군이 B군 및 C군에 비하여 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.005$)(Fig. 3).

4) 안면부에 얼음 주머니를 올려 놓았을때 심박동수의 감소는 A군이 $4.7 \pm 2.4\%$, B군이 $9.7 \pm 5.3\%$, C군이 $9.9 \pm 2.5\%$ 로서 A군이 B군 및 C군에 비하여 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 4).

5) 심호흡, 기립, 발살바 조작시 그리고 안면부에 얼음주머니를 올려 놓았을때에 B군과 C군 사이에는 심박동수의 변동에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다.

6) 70° head up tilt 검사시에 시간이 경과함에 따라 심박동수가 점점 증가하는 추세를 보이고 있으나 각 시간대에서 3군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 5).

고 찰

급성 심근 경색증후에 심혈관성 사망률과 심인성

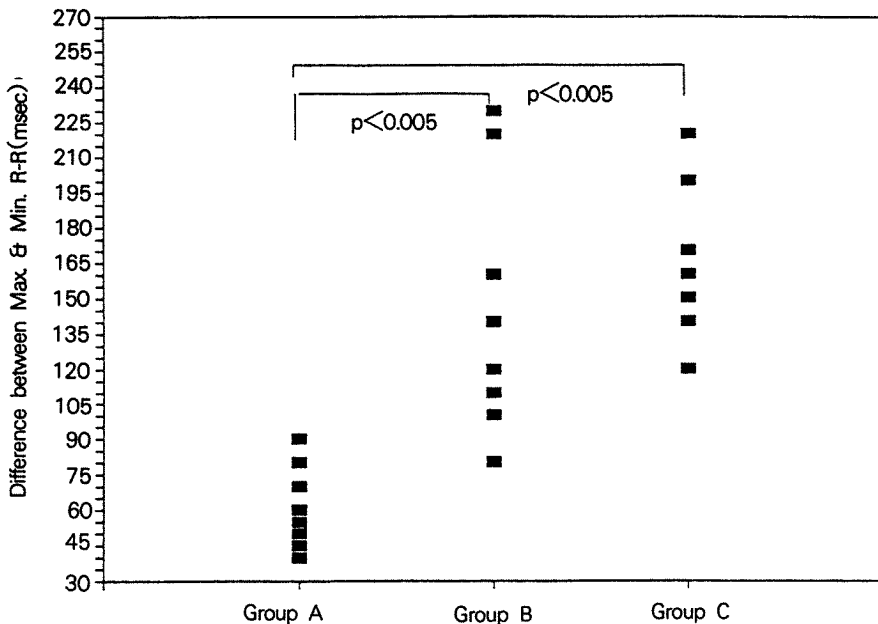


Fig. 1. Deep breathing.

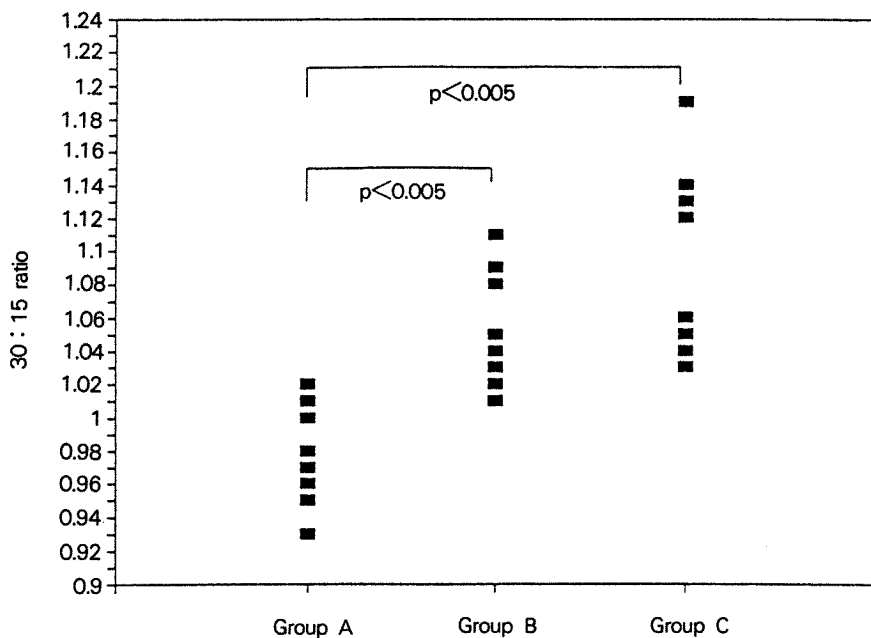


Fig. 2. Sudden standing.

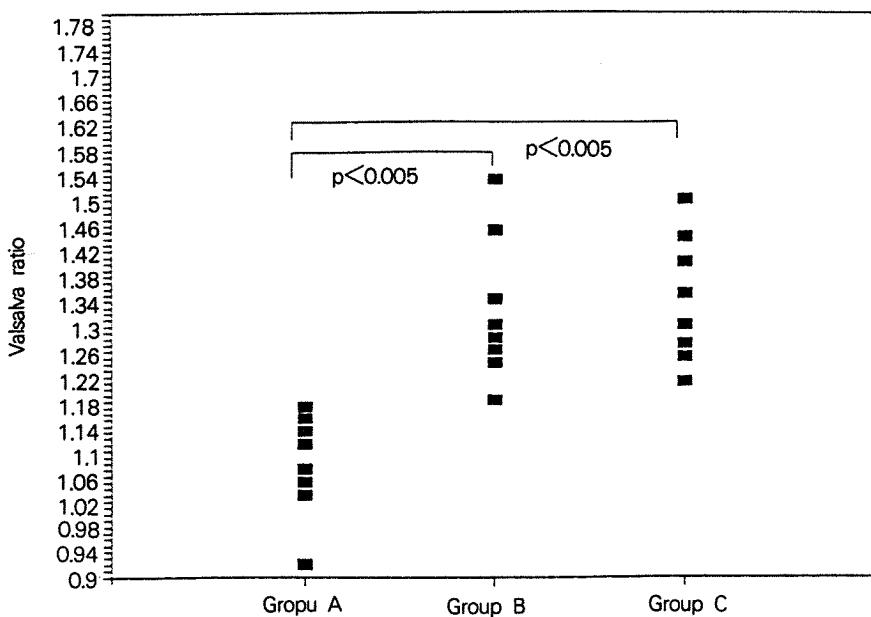


Fig. 3. Valsalva maneuver.

급사에 미치는 위험인자에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으며 특히 1987년 Kleiger 등에 의하여 심박수 변동성의 감소가 심근 경색증 후 환자들에 있어서의 사망률의 증가와 밀접한 관계에 있다고 보고된 이래로 이에 대한 관심이 증가되고 있다^{4,5)}.

정상적인 자율신경계 반응으로서 나타나는 심박수 변동성(heart rate variability)은 연령, 성별, 흡연유무 등에 의하여 영향을 받는 것으로 되어있고 근육 운동, 기립, 눕는 것 등에 의해서도 심박수가 변하며 신체적으로 잘 훈련된 사람들에 있어서는

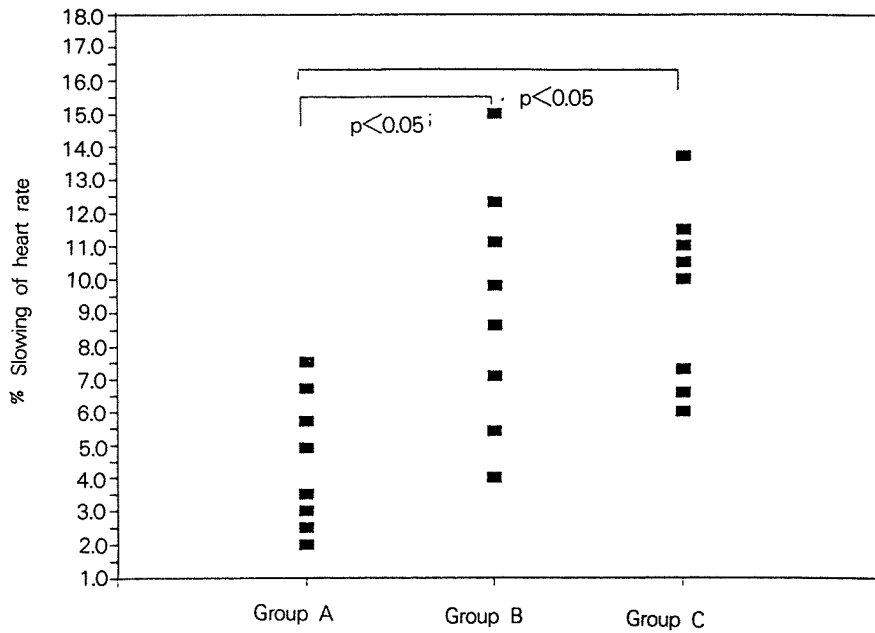


Fig. 4. Ice bag on face.

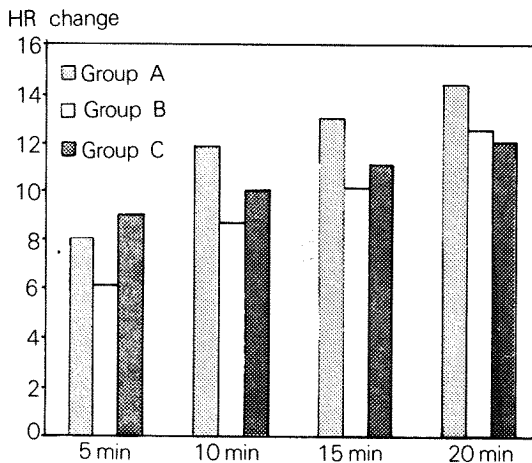


Fig. 5. Head-up tilt test.

부교감 신경계의 활성화가 더 높은 것으로 되어있다^{6,7)}. 정상적인 심박수 변동성으로 주기적인 리듬(circadian rhythm)이 있는데 급성 심근 경색증 환자들에서도 power spectral analysis를 이용하여 시험해 본 결과 늦은 오후에는 부교감 신경이 더 활성화되며 이른 아침과 오후에는 교감신경이 더 활성화되는 것을 관찰하였다⁸⁾. 또한 심한 관상동맥 질환이나, 심부전증, 노화 및 당뇨에 의한 자율신경 장애시에 심박수 변동성이 감소하는데 이는 교감 신경계 반응의 활성화 및 부교감 신경계 반응의

기능 감소와 관계가 깊으며 심실성 빈맥과 심실 세동의 전구요인이 된다고 보고한 바 있다^{4,9)}.

심근 경색증 후 2주까지는 교감신경계의 반응은 활성화 되고 부교감 신경계의 반응은 위축되는데 이는 대개 심근 경색증의 위치나 약물투여와는 관계가 없으며 2개월에서 6개월이 지나면 다시 자율신경계의 반응이 정상으로 회복된다고 보고하였다¹⁰⁾. 이에 저자들은 대상환자를 평균 2주경의 급성 심근 경색증 환자군과 평균 6개월후의 만성 심근 경색증 환자군을 비교하였는데 평균 2주의 급성 심근 경색증 환자군이 만성 심근 경색증 환자군에 비하여 심박수 변동성이 통계학적으로 유의있게 감소되어 있음을 본 연구에서 보여 주었다. 전벽성 심근 경색증과 후벽성 심근 경색증에서 심박수 변동성에 있어서의 차이점은 본 연구에서는 대상환자수가 적어서 통계학적인 차이를 볼 수는 없었으나 문헌 고찰에 의하면 좌심실의 하후벽에 부교감 신경계의 분포가 더욱 밀집되어 있으며 이러한 좌심실 하후벽에 심근 경색증이 유발되면 부교감 신경계에 의해 유도되는 반사활동이 보다 우선하는 것으로 되어 있다^{11,12)}. 동물실험에서는 이같은 사실이 입증되었으며 사람에서도 급성 심근경색증 초기에 이와 매우 유사한 반응을 보였다.

또한 하후벽성 심근 경색증 환자에서는 우측 관상동맥 혈관이 막혀 동방결절에 허혈이 동반되므로 부교감신경에 의한 반사활동이 항진되게 된다. 따라서 전벽성 심근 경색증시 하후벽성 심근경색증보다 부교감신경계의 장애가 더 심한것으로 보고 있다^{11,12)}.

교감신경계와 부교감신경계의 반응을 보는 여러 가지 생리학적 부하 검사가 있는데^{1,3,13,14,15)} 본 연구에서는 4가지의 부교감 신경계의 반응을 보는 검사와 1가지의 교감 신경계의 반응을 보는 검사를 실시하였다. 부교감 신경계의 반응을 보는 검사 4가지를 시행한 것은 각 검사가 모두 부교감 신경계의 반응 장애를 나타내는지, 어떤 검사법이 가장 의의 있는지를 보기 위함이었는데 본 연구에서는 4가지 검사방법이 모두 통계학적인 유의성이 있음을 보여 주었다.

최근 컴퓨터를 이용한 심박동 R-R 간격 변이를 보는 power spectrum analysis가 소개되어 자율신경계의 활동도를 양적으로 관찰하는데 이용되고 있다. 심박동수 R-R 간격변이의 power spectral density는 두개의 주요 성분을 가지는데 0.15 Hz 이하의 저빈도 변동(low frequency : LF)은 미주신경의 조절에 의한 교감신경의 영향에 의해 결정되고 0.25 Hz 정도의 고빈도 변동(high frequency : HF)은 호흡과 미주신경의 영향에 의하여 결정된다. 두 성분의 크기가 심장에 대한 교감신경과 미주신경의 수량적 지표가 될 수 있어 심근경색증 환자에서 자율신경장애를 양적으로 측정할 수 있는 것이다¹⁶⁾.

심근 경색증 초기에 교감 신경계가 더욱 우위성을 나타내는 것을 교감 신경계와 부교감 신경계 사이의 균형에 있어서 부교감 신경계의 기능 감소에 따른 상대적인 반응으로 보는 견해가 많으며 이러한 부교감 신경계의 장애는 병변이 있는 혈관의 수나 경색부위 및 좌심실의 기능부전의 정도 등과는 관련이 없으며 심혈관 조영술상의 관상동맥 협착의 정도와는 관련이 깊은 것으로 되어있다⁵⁾. 또한 부교감 신경계의 심장 기능에 대한 장애가 관상동맥 경화증의 진행에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다⁵⁾.

심근 경색증 후 심박수 변동성의 감소, 즉 부교감 신경계의 장애가 오는 기전을 본 연구에서 명확히

설명하기는 어렵고 아울러 교감-부교감 신경계의 균형의 회복에 관여하는 인자나 시기를 설명하기는 어렵다. 문헌고찰에 의하면 심근 경색증 후 부교감 신경장애에 대한 기전을 여러가지로 설명하고 있다. 즉 심근 경색증 후 심장 기능의 감소에 따른 자율신경계 반응에 의한 심혈관 조절의 변동, 혈류 감소등에 따른 동방결절의 기능장애, 심장내 신경 허혈성 변화, 자율신경계 기능에 영향을 미치는 약제의 복용, 오랜기간 동안 활동을 제한함으로써 이에 따른 자율신경계 기능의 변화등으로 설명하고 있고⁵⁾. 또한 압수용체(baroreceptor)의 감수성의 장애로 설명하기도 한다³⁾.

Kleiger등은 이러한 심박수 변동성의 감소가 있는 경우에 심근 경색증 후 사망율의 상대적인 위험도가 5.3배 이상 높으며⁴⁾ 부정맥과의 관계에서도 심박수 변동성이 감소될때 심실 세동등의 발병율이 높다고 보고하였다^{4,17,18)}.

따라서 관상동맥 질환에서 부교감 신경계가 활성화되고 교감 신경계의 기능이 감소될 때 심실 세동, 심실성 빈맥등의 발병율이 감소하므로 심근 경색증 후에 부교감 신경계의 기능을 항진시키는 약제, 교감 신경계의 기능을 약화시키는 약제가 사망률이나 부정맥의 발생을 감소시킬 수 있을 것이다^{4,19)}.

결론적으로 심박수 변동성은 심근 경색증 후 급성 사망율이나 심실성 부정맥 발생등의 합병증에 대해서 좌심실의 기능부전, 심전도상 복합성 심실 부정맥의 발생빈도 및 관상동맥 조영술상 협착의 정도등의 위험인자 보다도 더 좋은 예측인자가 될 수 있으므로^{20,21)} 심근 경색증 후 자율신경계 반응의 변화를 일으키는 기전 및 자율신경계 반응의 변화를 보는 여러가지 생리학적 부하 검사에 대한 연구가 보다 더 활발히 이루어져야 될것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

심근 경색증 초기에 자율신경계의 이상이 심실성 부정맥이나 심인성 급사를 유발시키는데 있어서 중요한 인자로 작용한다는 것이 알려져 왔고 1987년 Kleiger등은 심근 경색증 후 심박수 변동성(heart

rate variability)의 감소와 사망률의 증가 사이에 밀접한 관계가 있음을 보고한 바 있다.

방 법 :

급성 심근 경색증 환자 8명을 A군으로, 심근 경색증 발병 6개월 이후의 환자 8명을 B군으로, 심질환이 없는 8명을 C군으로하여 5가지의 생리학적 부하검사, 즉 부교감 신경계의 반응을 보는 검사로서 심호흡, 기립, 발살바 법 및 안면부에 얼음 주머니를 올려놓는 검사를 시행하였고, 교감신경계의 반응을 보는 검사로서 70° head up tilt test를 실시하였다.

결 과 :

1) 심호흡, 기립, Valsalva법, 안면부에 얼음 주머니를 올려 놓았을 때 모두 각각 심박수 변동성이 A군이 B와 C군에 비하여 통계학적으로 유의있게 감소되어 있었다($p < 0.005$).

2) 심호흡, 기립, Valsalva법, 안면부에 얼음 주머니를 올려 놓았을 때 B군과 C군 사이에는 심박수의 변동성에 통계학적으로 유의 있는 차이는 없었다.

3) 70° head up tilt 검사시에는 모든 군에서 시간이 경과함에 따라 심박수가 점점 증가하는 추세를 보였으나 세군간에 통계학적인 차이는 없었다.

결 론 :

급성 심근 경색증의 초기에는 부교감신경계 반응의 장애가 교감신경계에 비하여 현저히 일어나고 이러한 자율신경계의 기능장애는 심근경색증 발병 후 6개월 이후에는 회복되는 것으로 보이며 심근 경색증 환자에서 생리학적 부하검사를 이용한 심박수 변동성(heart rate variability)의 측정은 자율신경계의 반응의 변화를 알아내는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Bennett T, Wilcox RG, Hampton JR : *Cardiovascular reflexes in patients after myocardial infarction*. *Br Heart J* 44 : 265-270, 1980
- 2) Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwarz PJ : *Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction*. *Circulation* 78 : 816-824, 1988
- 3) Ryan C, Hollenberg M, Harvey DB, Gwynn R : *Impaired parasympathetic response in patients after myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 37 : 1013-1018, 1976
- 4) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ : *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 59 : 256-262, 1987
- 5) Hayano J, Sakakibara Y, Yamade M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K : *Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease*. *Circulation* 81 : 1217-1224, 1990
- 6) Mølgaard H, Sørensen KE, Bjerregaard P : *Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects*. *Am J Cardiol* 68 : 777-784, 1991
- 7) Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P : *New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms*. *Br Heart J* 52 : 396-402, 1984
- 8) Kamath MV, Fallen EL : *Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 68 : 155-160, 1991
- 9) Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ : *Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis*. *Am J Cardiol* 61 : 1292-1299, 1988
- 10) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A : *Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 60 : 1239-1245, 1987
- 11) McCreavey D, Neilson JMM, Ewing DJ, Russell DC : *Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction*. *Br Heart J* 62 : 165-170, 1989
- 12) Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL : *Baroreceptor reflex control of heart rate : A predictor of sudden cardiac death*. *Circulation* 66 : 874-880, 1982
- 13) Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE : *Effects of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects*. *Am J Cardiol* 63 : 1117-1120, 1989
- 14) Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Linnaluoto MK, Niemelä M, Takkunen JT : *Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease*. *Br Heart J* 62 : 165-170, 1989

J 58 : 592-597, 1987

- 15) Tristani FE, Kamper DG, Mcdermott DJ, Peters BJ, Smith JJ : *Alterations of postural and valsava responses in coronary heart disease. Am J physiol* 233 : 694-699, 1977
- 16) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Piccaluga E, Turiel M, Basselli G, Cerutti S, Malliani A : *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res* 59 : 178-193, 1986
- 17) Martin GJ, Magid NM, Myers G, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DH : *Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. Am J Cardiol* 60 : 86-89, 1987
- 18) Hull SS, Evans AR, Vanoli E, Adamson PB, Albert DE, Foreman RD, Schwartz PJ : *Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death.*

J Am Coll Cardiol 16 : 978-985, 1990

- 19) Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Bhasin SS, Cronin S, Boden WE, Lehmann MH : *Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol* 65 : 604-608, 1990
- 20) Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J : *Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 68 : 434-439, 1991
- 21) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, Ward DE, Camm FAJ : *Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol* 18 : 687-697, 1991