

디피리다몰 정주로 유발된 심근허혈시 심박 변이도의 변화 : 심근허혈 지표로서 심박 변이도의 임상적 유용성

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 핵의학교실²

김민경¹ · 신동구¹ · 박용호¹ · 석준호¹ · 박종선¹ · 김영조¹ · 심봉섭¹ · 조인호²

Changes of Heart Rate Variability during Dipyridamole Infusion and Dipyridamole-Induced Myocardial Ischemia : Clinical Usefulness for the Detection of Myocardial Ischemia

Min Kyoung Kim, MD¹, Dong Gu Shin, MD¹, Yong Ho Park, MD¹, Jun Ho Suk, MD¹,
Jong Seon Park, MD¹, Young Jo Kim, MD¹, Bong Sup Shim, MD¹ and In Ho Jo, MD²

¹Cardiovascular Division, Internal Medicine and ²Nuclear Medicine, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Myocardial ischemia evokes autonomic reflexes, which in turn can influence the ischemic events. The heart rate variability (HRV) provides a useful, noninvasive clinical tool for studying the autonomic activity. Only a few studies have reported results on the spectral modifications during myocardial ischemia in humans. Our aim was to evaluate the changes in the RR interval variability during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia. **Subjects and Methods** : The study population included 38 patients, with stable or unstable angina (group AP, n=20), and sex matched healthy controls (group C, n=18). The ECG was continuously recorded before and during the dipyridamole infusion, for use in a later off-line spectral analysis. We investigated the following variables: the mean and variance of the RR interval, low and high frequency powers (LF and HF, respectively) and their normalized units (LF_{nu} and HF_{nu}), the LF ratio (the ratio of the LF power at peak stress and in the basal state), the HF ratio and the LF/HF ratio. The changes in the HRV parameters were analyzed and compared, before and after the dipyridamole infusion, for both groups. **Results** : The dipyridamole injection was characterized by a reduction in all the spectral components in group C. In group AP, the dipyridamole injection significantly decreased the HF power and HF_{nu}, but increased the LF power, with a resultant significant increase in the LF_{nu} and LF/HF ratio. The LF ratio decreased from 1.00 ± 0.00 to 0.55 ± 0.17 (p<0.017) during the dipyridamole infusion in group C, but increased from 1.00 ± 0.00 to 2.84 ± 0.8 (p<0.032) in group AP. The difference in the LF ratio between groups AP and C was significant (p<0.001). **Conclusion** : Information on myocardial ischemia can be extracted from the analysis of the HRV. The LF ratio was the most valuable parameter for discriminating the patients from the control subjects. (Korean Circulation J 2003;33(9):769-778)

KEY WORDS : Heart rate ; Myocardial ischemia ; Dipyridamole.

논문접수일 : 2003년 4월 9일

심사완료일 : 2003년 6월 13일

교신저자 : 신동구, 705-035 대구광역시 남구 대명동 317-1 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (053) 620-3843 · 전송 : (053) 654-8386 · E-mail : dgshin@med.yu.ac.kr

심장의 기능조절에 있어서 자율신경계는 중요한 역할을 한다. 심근 허혈(myocardial ischemia)이나 경색(infarction)이 발생하면 허혈 심근내의 기계적 혹은 화학적 감각신경 수용체가 자극되어 자율신경계에 의한 심장 반사(cardiac reflex)가 일어난다.¹⁻³⁾ 즉, 원심성 혹은 구심성 자율신경분지의 탈신경화(denervation)가 초래되어 신경전달에 장애가 일어나고 심근내 이질적인 자율신경 분포가 형성되어 이는 심장 부정맥의 발생과 유지에 중요한 역할을 한다.²⁾ 따라서 심근 허혈과 자율신경은 서로 상호 의존적으로 복잡하게 작용함을 알 수 있다. 심박변이도(heart rate variability)검사는 체내 자율신경계의 활성도를 측정할 수 있는 비침습적 검사 방법으로 지금까지의 여러 연구결과에 의하면 심박변이도는 당뇨병성 자율신경병증,⁴⁾ 울혈성 심부전,^{5,6)} 심장이식 수술후 등⁷⁾에서 감소하며, 특히 급성 심근경색증 발병후 나타나는 심박변이도의 감소는 병원내 사망률, 추후 사망률, 악성 심실성 부정맥 및 돌연사⁸⁻¹⁴⁾를 예측할 수 있는 지표로 알려져 있다. 그러나 현재까지 심근 허혈 유발당시의 심박변이도 변화에 대한 연구는 비교적 드물어 혈관 연축성 협심증(vasospastic angina)환자에서 허혈 발생 전후에 교감신경과 부교감신경 활성도의 불균형에 대한 보고^{15,16)}가 있고, 관상동맥 성형술시 관상동맥 폐색에 의해 유발된 일시적인 국소 허혈시의 심박변이도 변화에 대한 임상적^{17,18)} 혹은 실험적 연구^{1,2)}가 있을 뿐 허혈에 의한 심박변이도의 변화에 대해 공통된 결과가 도출된 적이 없다. 이는 허혈 유발 방법과 허혈 유지시간에 따라 심박변이도의 변화정도에 차이가 있었기 때문으로 생각된다. 그러나 심박변이도를 분석하여 허혈성 변화에 특이적인 정보를 얻을 수 있으면 심근 허혈의 조기에측에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이에 저자들은 dipyridamole을 주입하여 심근 허혈을 유발시킨 뒤 나타나는 심박변이도의 변화를 시간 영역 분석과 주파수 영역 분석을 이용하여 비교분석함으로써 협심증 환자에서 심근 허혈시에 나타나는 자율신경계 반응양상을 관찰하고 심박변이도 측정 지표중 임상적으로 가장 유용한 지표가 무엇인지를 알아보려고 하였다.

대상 환자

환자군

안정성 및 불안정성 협심증으로 진단받고 관상동맥 조영술 상 중재술이 필요한 유의한(50%이상) 관동맥 협착이 증명된 20명의 환자를 대상으로 하였다. 심근효소수치가 증가되어 있거나 내원시 표면 유도 심전도상 ST분절상승이나 Q파가 있는 환자와 과거 심근경색증의 병력이 있는 환자는 제외하였다. 이 밖에도 심박변이도에 영향을 미친다고 알려져 있는 당뇨병이나 심부전, 고혈압, 만성 기관지염, 부정맥등의 병력이 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 모든 환자들은 최소한 검사 24시간 전부터 질산염(nitrate)이나 칼슘통로 차단제, 베타 차단제 등을 중단하였으며 필요할 경우 nitrate 설하정만을 사용하였다.

대조군

환자군과 비슷한 시기에 비특이적인 흉통을 주소로 입원한 환자 중 심전도, 일반 생화학 검사, 심장 초음파 검사와 99 mTc sestamibi cardiac SPECT 검사상 정상이고 고혈압, 당뇨병 및 다른 심혈관계 질환이나 자율신경계질환이 없는 18명의 정상인을 대조군으로 하였다.

방 법

실험 방법

실험프로토콜은 Fig. 1과 같다. 요약하면 모든 환자는 dipyridamole을 이용하여 stress/rest 99mTc sesta-

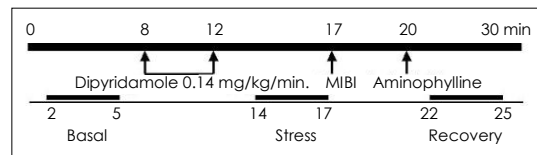


Fig. 1. Schematic diagram illustrating the study protocol. ECG recorded continuously throughout the study period. Spectral analysis of heart rate of 3 minutes stationary segment during basal and peak effect of intravenous dipyridamole infusion was done.

mibi cardiac SPECT검사를 시행하였다. 양와위에서 적어도 5분간 안정시킨 후 검사를 시작하였으며 검사 시작 후 8분경부터 dipyridamole을 분당 0.14 mg/kg 용량으로 4분간 정주하였다. 검사 시작후 17분부터 방사화합물(99mTc sestamibi)을 정맥주사하고 20분 후 부터는 aminophylline 125 mg을 주입하여 dipyridamole의 작용을 회복시켰다(Fig. 1). 전체 30분간의 검사 기간동안 Cardioline® (sampling frequency 500 Hz, Remco Italia, Italy)을 이용하여 심전도를 기록하고 심박변이도의 분석을 위해 하드디스크에 저장하였다. 혈압의 변화 및 흉통의 발생유무를 함께 측정하였다.

심박변이도의 분석

기록 저장한 심전도를 검토하면서 검사기간 중 발생한 심방 혹은 심실조기박동은 수동적으로 interpola-

tion방법으로 RR간격을 편집하였다. 검사 시작 2분부터 5분까지 안정 후 3분간의 RR간격 데이터로 기저 상태(basal)의 심박변이도를 분석하고 dipyridamole을 정주하고 2분 후 즉, 검사 시작 14분부터 17분 동안 3분간의 데이터로 부하시(stress)의 심박변이도를 분석하였다(Fig. 1, 2). 심박변이도 분석은 Cardioline system (Remco Italia, Inc. Italy)에 내장된 프로그램(ECT WS 2000)을 사용하였다. 스펙트럼 분석은 autoregressive method를 이용하였으며 model order는 12로 하였고 10 beats 간격으로 연속적으로 스펙트럼 분석을 하여 평균치를 사용하였다. 시간영역 심박변이도(time domain HRV) 지표로는 평균 RR간격(mean RR interval), RR variance를 분석하였고, 주파수영역 심박변이도(frequency domain HRV)로 0.04~0.15 Hz 사이의 LF(low frequency power), 0.15~0.4 Hz사

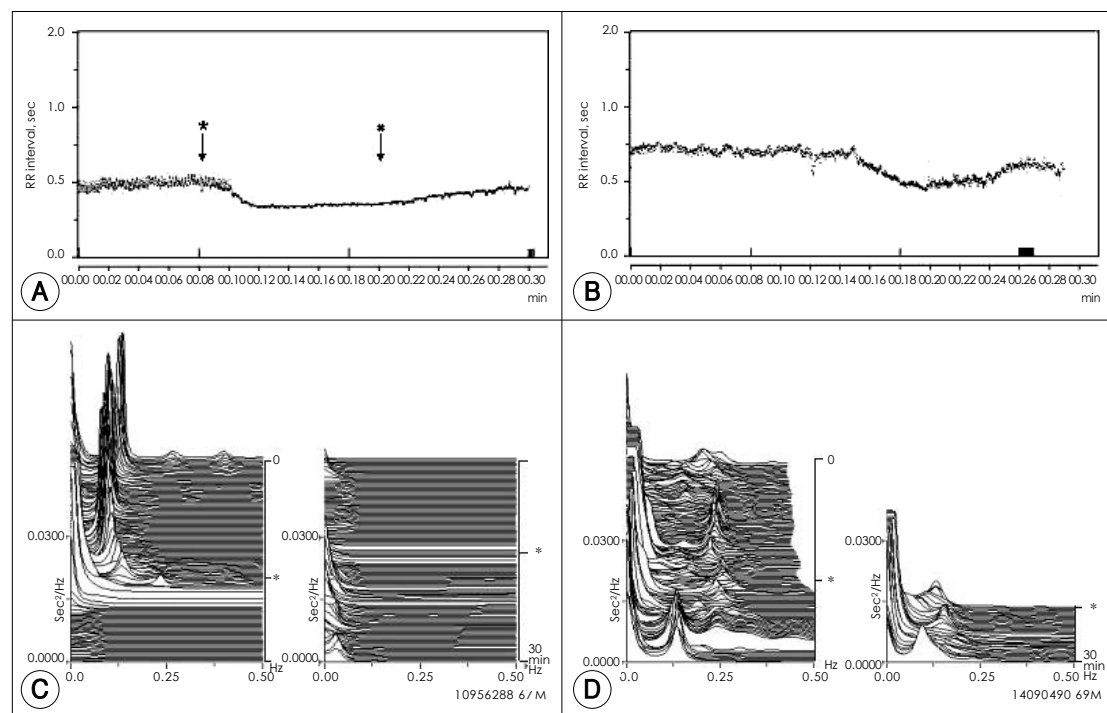


Fig. 2. RR tachogram (A) and compressed spectral array (C) from a 67 year-old normal control during dipyridamole infusion. The two compressed spectral array shown in c are continuous one and axis units are as follows : vertical axis, power spectral density (PSD) (s^2/Hz); horizontal axis, frequency (Hz) ; oblique axis, time expressed in minutes from the beginning of the recording (time increases toward the bottom, every spectrum includes 10 new RR intervals) . The infusion of dipyridamole and aminophylline are marked by asterisk (*). The effects of dipyridamole infusion were increased heart rate and reduced variance ; in the compressed spectral array plot, this reduced variance clearly affects all the frequencies. In fact, the spectral components that were evident in the upper compressed spectral array spectra (basal condition) disappear after dipyridamole infusion, reappearing only after aminophylline administration. B and D are RR tachogram and compressed spectral array (CSA) from 69 year-old angina patient. Notice the appearance of LF component in the compressed spectral array spectra, which was not seen in control.

이의 HF(high frequency power) 및 LF/HF ratio를 측정하였다. 또한 주파수영역 심박 변이 지표인 LF, HF power는 환자에 따라 개인차가 크기 때문에 그 값을 표준화하기 위해 두 가지 방법을 사용하였다. 첫째, 아래 식과 같이 LF 혹은 HF power의 표준화치(LF_{nu}과 HF_{nu})를 계산하고 둘째, Dipyridamole 정주 전후 LF power의 변화의 비율인 LF_s/LF_b과 HF power의 변화의 비율인 HF_s/HF_b을 계산하였다.

$$Lf_{nu} \text{ or } Hf_{nu} (\%) = \frac{\text{absolute LF or HF power}}{\text{Total power-VLF power}} \times 100$$

CSA(compressed spectral array) analysis

CSA(compressed spectral array)분석은 변동폭이 일정하지 않은 시계열(nonstationary time series)의 주파수 분석에 적용되며,¹⁹⁾ 본 연구에서처럼 Dipyridamole을 주입하고 허혈이 유발되었을 때 나타나는 스펙트럼의 시간적인 변화를 3차원적으로 보여주어 반정량적인 평가를 할 수 있도록 하였다. CSA analysis form에서 수직축은 power spectral density(PSD)(s²/Hz)를, 수평축은 frequency(Hz)를 나타내고, 사선축은 위에서 아래로 기록을 시작한 후 부터의 시간(minute)을 위쪽에서 아래의 순서로 표시하였다.

통계 처리

HRV 지표를 포함한 모든 측정치는 평균±표준오차(mean±SEM)로 표시하였다. 통계처리는 SPSS통계 프로그램(SPSS for windows, version 10.0)을 이용하였고 unpaired t-test와 paired t-test를 이용하여 검정하였다. p값이 0.05미만인 경우에 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 특성

환자군(Group AP)의 연령은 54±11세(범위 42~70세)였으며 남자가 18명, 여자가 2명이었다. 대조군(Group C)은 60±8세(범위 34~69세)로 남자가 13명, 여자는 5명이었으며 두 군의 연령은 통계적으로 차이가 없었다. 환자군과 대조군 모두에서 당뇨, 고혈압, 심부전등의 질환은 없었으며, 심초음파 검사상 심

박출계수(LVEF, %)는 대조군은 59±7%였고 환자군은 62±8%로 두군 간에 통계적인 차이가 없었다. 환자군에서 시행한 99mTc sestamibi SPECT검사 결과를 심근 허혈부위별로 살펴보면 허혈부위가 좌심실 전벽인 경우가 6명, 후벽이 7명, 측벽이 6명이었으며 전벽 허혈과 후벽 허혈이 같이 있던 경우도 1명이 있었다. 이들에게서 관상동맥 촬영술 결과 허혈 유발혈관이 좌전하행지인 경우가 6명, 우관상동맥 7명, 좌회선지가 5명으로 한 혈관에 협착이 있던 경우가 18명이었으며 좌회선지와 우관상동맥 두 혈관이 1명, 세 혈관 모두에 유의한 협착이 있는 경우도 1명이 있었다(Table 1).

Dipyridamole 정주시 증상

디피리다몰을 정주했을 때 환자군에서 입원 전에 경험한 흉통과 동일한 흉통이 발생하였던 경우가 6예(30%), 호흡 곤란이나 두통과 같은 비 특이적인 증상이 발생한 경우가 3예였으며, 대조군에서는 흉통이 발생한 경우가 3예(17%), 비특이적인 증상은 4예에서 발생하였다. 디피리다몰정주시 흉통의 발생 빈도를 보았을 때 흉통은 환자군에서 많이 발생하는 경향이 있었으나(30% vs 17%, p=0.091) 양 군간에 통계적인 차이는 없었다.

Table 1. Clinical characteristics of patients with angina and healthy control

	Control (n=18)	Angina (n=20)	p
Age	60±8	54±11	NS
Male (%)	13 (72)	18 (90)	NS
Diabetes	0	0	NS
Hypertension	0	0	NS
Heart failure	0	0	NS
LVEF, %	59±7	62±8	NS
Ischemic territory			
Anterior		6	
Posterior		7	
Lateral		6	
Anterior+posterior		1	
No. of diseased vessel			
1		18	
2		1	
3		1	

LVEF : left ventricular ejection fraction

Dipyridamole 정주시 혈역학적 변화

기저상태(basal condition)에서 대조군의 수축기 혈압은 134 ± 4 mmHg, 이완기 혈압은 83 ± 2 mmHg, 좌심실의 이완기말용적은 96 ± 6 mL, 수축기말용적은 38 ± 3 mL였으며 심박출계수(LVEF)는 $62 \pm 2\%$ 였다. 환자군의 수축기 혈압은 132 ± 5 mmHg, 이완기 혈압은 79 ± 3 mmHg, 이완기말용적은 95 ± 6 mL, 수축기말용적은 39 ± 4 mL였으며 심박출 계수는 $60 \pm 2\%$ 로 대조군과 환자군 사이에 유의한 차이는 없었다. 디피리다몰로 허혈을 유발했을 때에도 대조군과 환자군 사이에 확장기혈압과 이완기혈압, 이완기말용적과 수축기말용적, 그리고 심박출계수(LVEF)는 통계적인 차이가 없는 것으로 나타났다.

기저상태(basal)의 심박동수는 두 군간에 차이가 없었으며(대조군 64 ± 3 bpm vs 환자군 62 ± 2 bpm, $p=0.6$) 디피리다몰을 주입했을 때 심박동수는 두군 모두에서 증가하는 양상을 보였으며 환자군에서 보다 대조군에서 더 증가했다(대조군 85 ± 11 bpm vs 환자군 78 ± 11 bpm, $p=0.04$). 그러나 심박동수와 심박출계수의 곱인 RP product는 기저상태에서 두군 간에 차이가 없었으며(대조군 3952 ± 230 vs 환자군 3744 ± 153 , $p=0.44$) 허혈 유발시에도 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다(대조군 5141 ± 290 vs 환자군 4421 ± 209 , $p=0.15$) (Table 2).

CSA(compressed spectral array)분석에 의한 심박변이의 정성적 변화

각 군을 대상으로 dipyridamole을 정주하면서 나타나는 심박변이도 변화를 RR tachogram과 CSA 형태로 나타내었다(Fig. 2). RR tachogram에서는 dipyridamole을 주입하였을 때 환자군과 대조군 모두에서 심박동수가 증가하고 variance는 감소하는 결과를 보였다. 두 군사이의 CSA분석 형태를 비교하였을 때 대조군에서는 dipyridamole을 정주한 후에 모든 주파수에서 variance의 감소가 관찰되었으며 aminophylline정주 후에 다시 회복되었다. 그러나 환자군에서는 dipyridamole을 정주한 뒤 일시적으로 LF, HF component가 감소하였다가 대조군과는 달리 LF component가 증가하는 양상을 보였다.

Dipyridamole정주에 의한 허혈 유발시 심박변이도의 변화

대조군과 환자군 각각에서 Dipyridamole주입 전 후 지표 변화 비교

먼저 대조군(Group C)에서는 디피리다몰 주입후에 시간범위 변수중 mean RR interval이 유의하게 감소하였고(basal 904 ± 31 msec vs dipyridamole 712 ± 28 msec, $p=0.000$), 주파수 범위 변수 중 LF power가 감소하였으며(basal 242 ± 95 ms² vs dipyrida-

Table 2. Change of hemodynamic indices during basal state and dipyridamole-induced myocardial ischemia in patients with angina and healthy control

		Control (n=18)	Angina (n=20)	p
Basal	HR _b , bpm	64 ± 3	62 ± 2	NS
	SBP _b , mmHg	134 ± 4	132 ± 5	NS
	DBP _b , mmHg	83 ± 2	79 ± 3	NS
	RP product, b	$3,952 \pm 230$	$3,744 \pm 153$	0.4
	EDV _b , mL	96 ± 6	95 ± 6	0.4
	ESV _b , mL	38 ± 3	39 ± 4	0.5
	LVEF _b , %	62 ± 2	60 ± 2	NS
Dipyridamole	HR _s , bpm	86 ± 3	78 ± 2	0.04
	SBP _s , mmHg	117 ± 4	120 ± 4	NS
	DBP _s , mmHg	71 ± 3	72 ± 3	NS
	RP product, S	$5,141 \pm 290$	$4,421 \pm 209$	0.2
	EDV _s , mL	92 ± 6	99 ± 7	0.4
	ESV _s , mL	40 ± 4	45 ± 5	0.2
	LVEF _s , %	59 ± 2	56 ± 2	NS

b : basal, s : at peak stress, HR : heart rate, SBP/DBP : systolic/diastolic blood pressure, LVEF : left ventricle ejection fraction, ESV/EDV : end-systolic/end-diastolic volume of left ventricle, RP product : rate-pressure product

mole $40 \pm 10 \text{ ms}^2$, $p=0.035$) HF power도 감소하였다(basal $184 \pm 52 \text{ ms}^2$ vs dipyridamole $68 \pm 24 \text{ ms}^2$, $p=0.024$).

LF_{nu}, HF_{nu}는 감소하는 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었고 dipyridamole주입후에 LF_s/LF_b과 HF_s/HF_b은 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다($p=0.017$,

$p=0.002$).

반면에 협심증 환자군(Group AP)에서는 LF power는 dipyridamole주입전후에 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 변화는 없었고, HF power는 유의하게 감소하였다(basal $172 \pm 35 \text{ ms}^2$ vs dipyridamole $111 \pm 42 \text{ ms}^2$, $p=0.046$). 또한 환자군에서는

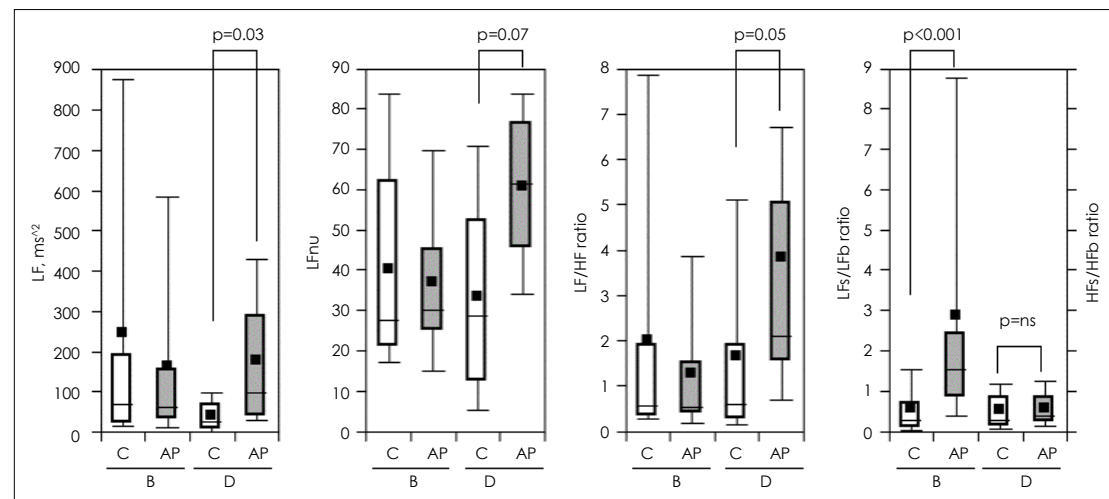


Fig. 3. Box plot showing changes of the LF power, normalized unit of LF (LF_{nu},%), LF/HF ratio and LF ratio of basal (B) and peak effect of dipyridamole infusion (D) in both groups. The lowest, second lowest, middle, second highest, and highest box points represent the 10th percentile, 25th percentile, median, 75th percentile, and 90th percentile, respectively. Means are represented by symbols (■).

Table 3. Change of HRV indices during basal period and dipyridamole-induced myocardial ischemia in patients with angina and healthy control

		Control (n=18)	Angina (n=20)	p
Basal	Mean RR interval _b , msec	904 ± 31	864 ± 73	NS
	RR variance, $s^2 \cdot 10^3$	762 ± 165	839 ± 173	NS
	LF _b power, ms ²	242 ± 95	159 ± 53	NS
	HF _b power, ms ²	184 ± 52	172 ± 35	NS
	LF _b , nu, %	40 ± 6	37 ± 5	NS
	HF _b , nu, %	47 ± 5	54 ± 5	NS
	LF _b /HF _b	1.99 ± 0.78	1.24 ± 0.36	NS
Dipyridamole	Mean RR interval _s , msec	712 ± 28	776 ± 34	NS
	RR variance, $s^2 \cdot 10^3$	737 ± 395	697 ± 188	NS
	LF _s power, ms ²	40 ± 10	174 ± 39	0.03
	HF _s power, ms ²	68 ± 24	111 ± 42	NS
	LF _s , nu, %	33 ± 6	61 ± 4	0.07
	HF _s , nu, %	40 ± 5	28 ± 4	NS
	LF _s /HF _s	1.62 ± 0.47	3.80 ± 0.96	0.05
	LF _s /LF _b	0.55 ± 0.17	2.84 ± 0.8	0.001
	HF _s /HF _b	0.50 ± 0.13	0.55 ± 0.01	NS

b : basal, s : at peak stress, HRV : heart rate variability, LF/HF : low/high frequency power, nu : normalized unit, absolute power/(total power -VLF power) × 100

dipyridamole을 주입한 후 기저상태에 비해 LF_{ms} 는 유의하게 증가하였고(basal 37 ± 5 vs dipyridamole 61 ± 4 , $p=0.000$), HF_{ms} 은 감소(basal 54 ± 5 vs dipyridamole 28 ± 4 , $p=0.000$)하는 결과를 보였다. 그리고 Dipyridamole 주입후 LF_s/LF_b 은 유의하게 증가하였으며($p=0.032$) HF_s/HF_b 은 통계적으로 유의하게 감소하였고($p=0.000$), LF/HF 가 증가하였다(1.24 ± 0.36 vs 3.80 ± 0.96 , $p=0.019$).

기저상태에서와 Dipyridamole주입후 대조군과 환자군 사이의 심박변이도 지표 비교

환자군과 대조군에서 dipyridamole로 허혈 유발전후의 심박변이도 지표를 비교했을 때 기저상태에서의 각 지표들은 모두 유의한 차이가 없었으며 dipyridamole 주입후에는 LF_s power가 환자군에서 유의하게 더 높았으며(대조군 $40 \pm 10 \text{ ms}^2$ vs 환자군 $174 \pm 39 \text{ ms}^2$, $p=0.03$), LF_s/LF_b 도 환자군에서 더 높은 것으로 나타났다(대조군 0.55 ± 0.17 vs 환자군 2.84 ± 0.8 , $p=0.001$) (Table 3).

고 찰

심박동수는 동결절에 분포해 있는 교감신경과 부교감신경계의 활성도의 영향을 받으며 일상생활 중 체내 자율신경계의 활성도가 끊임없이 변화하므로 심박동수도 계속 변화한다.²⁰⁾²¹⁾ 따라서 이러한 심박동수의 변화를 통계학적으로 분석함으로써 체내의 자율신경계 활성에 대한 정보를 얻을 수 있다. 심박변이도(heart rate variability)를 분석하는 방법은 크게 시간 영역 분석(time domain analysis)과 주파수 영역 분석(frequency domain analysis)이 있으며 주파수 범위 분석은 교감신경과 부교감신경의 활성도를 양적으로 평가하는데 유용하다.²¹⁾ 주파수 범위 분석은 두개의 주요 성분을 가지는데, 0.15 Hz 이하의 LF(low frequency)는 교감 신경과 부교감신경의 활성도를 동시에 반영하나 주로 교감신경계의 활성도를 반영하고 0.15~0.4 Hz정도의 HF(high frequency)는 호흡과 부교감신경의 활성도를 반영하므로 두 성분의 크기가 심장에 대한 교감신경과 부교감신경의 양적지표가 될 수 있다.²²⁾²³⁾ LF/HF 는 교감신경계와 부교감신경계의 균형상태나 교감신경의 조절을 반영한다. 그러나 VLF(very low

frequency)의 임상적 의미는 아직 정립되어 있지 않은 상태이다. 1965년 Hon과 Lee²⁴⁾가 fetal distress 시에 심박변이도가 감소하는 현상을 관찰함으로써 심박변이도의 임상적 의의가 처음으로 평가되었으며, 이후 1977년 Wolf 등⁸⁾에 의해 심박변이도 감소와 급성 심근경색 환자의 경색 후 사망 위험도와 상관계수가 연구되었고 1980년대에 들어서면서 심박변이도가 급성 심근경색 환자에서 사망률과 부정맥의 발생빈도를 예견하는 독립적인 예후인자로 확정되면서 심박변이도의 임상적 중요성이 알려졌다.⁸⁻¹⁴⁾ 전술한것처럼 심박변이도 검사는 이러한 체내 자율신경계의 활성도의 변화를 측정할 수 있는 비침습적 검사방법이다. 심근 허혈과 자율신경은 서로 상호 의존적으로 복잡하게 작용한다. 심근 허혈이나 경색이 발생하면 원심성 혹은 구심성 자율신경분지의 탈신경화(denervation)가 초래되어 신경전달에 장애가 일어나고 심근내 이질적인 자율신경 분포가 형성되어 이는 심장 부정맥의 발생과 유지에 중요한 역할을 한다.²⁾

심근 허혈(myocardial ischemia)이나 경색(infarction)이 발생하면 허혈 심근내의 기계적 혹은 화학적 감각신경 수용체를 자극하여 자율신경계에 의한 심장반사(cardiac reflex)가 일어난다.¹⁻³⁾ 예를 들어 심장 후하벽에 급성 허혈이나 경색을 유도할 경우 서맥과 저혈압이 발생하지만 전벽 허혈의 경우 빈맥과 혈압의 상승이 발생한다.³⁾ 이는 자율신경과 그 수용체의 심근내 분포가 부위별로 다르기 때문에 나타나는 현상으로 설명할 수 있다. 그러나 Airaksinen 등¹⁷⁾이 관상동맥 성형술이 필요한 협심증 환자를 대상으로 풍선으로 관상동맥 폐색을 만들어 심근 허혈을 유도할 경우 폐색혈관에 따른 심박변이도의 변화의 방향에는 차이가 없었다. 이러한 사실은 인위적으로 허혈지속 시간을 오래 유지할 수 없는 임상 실험에서 허혈발생 초기에 관찰한 때문으로 생각할 수도 있지만 심근 허혈에 대한 반응으로 자율신경과 수용체 분포의 차이 외에 신체 항상성을 유지하기 위한 여러 조절기전이 관여하고 있음을 암시한다. 본 연구에서는 대상 환자의 협착혈관의 경우 단일 혈관이 대부분이고 허혈 부위의 분포도 전벽, 후벽, 측벽이 각각 7명, 7명, 6명이었기 때문에 허혈 부위에 따른 심박변이도의 변화의 차이는 없을 것으로 생각된다.

급성 심근경색 환자에서는 HRV spectral analysis 결과 total power와 spectral component 각각의

power가 감소를 보인다.²⁵⁾ 그러나 normalized unit으로 계산하면 LF_{nu}이 증가하고 HF_{nu}가 감소하며 LF/HF ratio가 증가하게 되는데 이 변화는 급성 심근경색 환자에서 미주신경 긴장도가 감소하고 교감신경과 부교감신경의 균형상태가 교감신경이 우세한 쪽으로 치우쳐지기 때문이라고 알려져 있다.²⁶⁾ 그러나 심근 허혈시에 심박변이도의 변화에 대한 연구는 극히 적다. 또한 대상 환자의 질환특성, 허혈 유발방법이나 지속시간에 따라 서로 일치하지 않는 결과를 보인다.¹⁵⁻¹⁷⁾

이러한 배경에서 저자들은 심근 허혈에 관심을 두고 협심증 환자에서 dipyridamole을 주입하여 심근 허혈을 유발시킨 뒤 나타나는 심박수 변이도의 변화를 시간 영역 분석과 주파수 영역 분석을 이용하여 비교분석함으로써 협심증 환자에서 심근 허혈시에 나타나는 자율신경계 반응양상을 관찰하고 심박변이도 측정 지표 중 가장 유의한 지표를 알아보고자 하였다.

본 연구 결과 dipyridamole을 정주한 후 심박변이도의 변화를 보았을 때 정상인에서는 HF, LF power가 모두 감소한 반면, 협심증 환자에서는 심박변이도 지표 중 LF power 및 LF_{nu}의 증가, LF/HF ratio의 증가로 요약할 수 있으며, 지표 중에서 저빈도 변이 비율 (LF_s/LF_b)이 정상인과 구별되는 가장 유용한 심근 허혈 지표임을 알 수 있었다.

이 연구에서 사용된 dipyridamole은 아데노신의 세포내 섭취를 막아 세포밖에 아데노신이 축적되도록 하며 아데노신은 혈관 내피세포막의 아데노신 수용체에 결합하여 소동맥을 확장시켜 관상동맥 혈류를 증가시키고 재분포시킨다.²⁷⁾ 관상동맥 협착이 있을 때 아데노신으로 관상동맥 혈류를 재분포시키면 협착이 있는 동맥의 상대적인 혈류 감소로 심근 허혈을 유발할 수 있으며 이때 유발된 심근 허혈은 여러 가지 복잡한 자율신경계 반응을 유도하게 된다.²⁸⁾ dipyridamole로 심근 허혈을 유발시켰을 때 압반사(baroreflex activation)와 흉통등이 교감신경을 자극할 수 있다.²⁹⁾³⁰⁾ 그러나 이 연구에서는 두 군간에 혈압이나 RP product의 유의한 차이가 없었으므로 두 군간의 압반사 활성화 차이는 큰 의미가 없다. 따라서 이 연구에서 협심증 환자군에서 dipyridamole로 허혈을 유발시켰을 때 나타나는 심박수 변이도 변화는 심근 허혈로 유발된 교감신경계 항진과 상대적 부교감 신경 활성도의 저하 그리고 이로 인해 초래된 자율신경계의 불균형 때문으로

설명할 수 있다.

본 연구의 제한점으로 첫째, dipyridamole의 반감기는 3~12분으로 알려져 있으며 이 연구에서는 dipyridamole의 혈중 농도가 가장 높다고 생각하고 이때 가장 허혈성 스트레스가 심할 것으로 추정하여 주입 후 6~9분 사이의 3분간 심박변이도를 측정하여 심근 허혈 변화시의 심박수 변이로 간주하였다. CSA분석으로 심박변이도 측정시간을 일부 환자에서 조정하였지만 이는 실제 환자에서 심근 허혈이 유발된 시간과는 차이가 있을 수 있다. 둘째, 본 연구에서 dipyridamole 스트레스 검사시 환자군과 대조군에서 흉통의 발생빈도는 차이가 없었으므로 양 군에서 심박변이도의 변화의 차이가 흉통에 의한 혈중 신경전달 물질인 norepinephrine이나 epinephrine의 상승으로 인한 전신적 효과라고 생각되지는 않으나, 본 연구에서는 상기 목적으로 혈중 카테콜라민을 측정하지 않았기 때문에 심박변이도의 변화가 심근의 허혈로 인한 자율신경의 반사에 의한 국소적인 변화인지 흉통에 의한 전신적 효과인지 정확하게 감별할 수 없다는 점이다. 셋째, 실제 임상에서는 적어도 수 십분에서 수 시간의 심근 허혈이 발생하지만 임상 허혈유발 실험에서는 윤리적인 측면에서 장시간의 허혈유도는 불가능하기 때문에 이에 대한 심박변이도의 변화를 볼 수 없다는 점이다. 넷째, 대상이 정상인 18명과 협심증 환자 20명으로 비교적 적었으며 심박변이도의 모든 지표의 개인간 차이 즉, 측정치의 표준 편차가 크게 나타나 심근 허혈을 예측할 수 있는 지표로 사용하기 위해서는 많은 수의 환자를 대상으로 한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각되며, 향후 심박변이도의 지표를 이용한 심근 허혈의 진단 및 예측에 대한 전향적 연구도 흥미로울 것으로 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

최근 심박변이도(heart rate variability)가 자율신경계 변화 측정에 이용되고 있으며 또한 급성 심근경색의 예후 판정이나 심장 급사를 예견하는 지표로 사용되기도 하는데, 이는 심근경색 발병 후 심장에 대한 자율신경계의 조절기능에 장애가 발생하기 때문이다. 반면 현재까지 협심증 환자에서 심박변이도 변동에 대해서는 연구 결과가 적은 실정이며 이에 저자들은 심근 허혈

시에도 자율신경계에 변화가 유발될 것이라고 생각하고 협심증 환자에서 허혈을 유발한 후 이때 나타나는 심박변이도의 변화를 측정하여 정상인과 비교함으로써 협심증 환자에서 심근 허혈의 지표로서 심박변이도 측정의 임상적 유용성을 평가해 보고자 하였다.

방 법 :

자율 신경계에 영향을 주는 다른 동반 질환(당뇨병, 고혈압, 만성 기관지염, 부정맥 등)이 없고, 관상동맥 촬영술로 관상 동맥의 협착이 확인된 20명의 안정성 및 불안정성 협심증 환자와, 이들과 연령이 비슷한 18명의 정상인을 대상으로 하였다. 안정 후 3분간 기저상태의 심박수 변동을 측정하고 디피리다몰을 정주하여 심근 허혈을 유도한 뒤 3분간 stress시의 심박수 변동을 측정하여 이들을 비교 분석하였다. 모든 환자에서 디피리다몰을 사용한 rest/stress 99mTc sestamibi SPECT검사 중에 Cardioline(Remco, Italia, Italy)으로 ECG recording을 하였고 심박변이도의 분석에는 HRV analysis software를 사용하였다.

결 과 :

디피리다몰 주입 후 HRV parameter 변화를 살펴볼았을 때, 협심증 환자군은 기저상태와 비교하여 디피리다몰 주입 후 LF는 유의한 변화가 없었고, HF는 감소하였으며 LF/HF는 유의하게 증가하였다. 또한 LF_s/LF_b 은 유의하게 증가하였고 LF_{nu} 은 증가한 반면, HF_{nu} 는 감소하였다. 대조군과 환자군간에 심박수 변이도 변화를 비교했을 때 협심증 환자군에서는 허혈 유발시에 LF_{nu} 가 유의하게 증가하였으며 정상인에서는 허혈 유발시에 LF_s/LF_b 이 감소한 반면 환자군에서는 LF_s/LF_b 이 유의하게 증가하였다.

결 론 :

허혈 유발시에 나타난 환자군과 대조군간의 심박변이도 변화의 차이는 자율신경계 반응양상의 차이로 이해할 수 있으며, 이 연구에서 협심증 환자군에서 디피리다몰로 심근 허혈 유발시에 나타나는 LF power, LF_{nu} 및 LF power의 변화 비율(LF_s/LF_b)의 증가는 허혈 심근으로부터 유발된 교감신경계 항진과 상대적인 부교감 신경 활성도의 저하, 그리고 이로 인해 초래된 자율신경계의 불균형 때문으로 설명할 수 있다. 특히 디피리다몰로 심근 허혈 유발시에 LF power의 변화 비율(LF_s/LF_b)은 관상동맥 협착으로 인한 협심증 환자와 정상인의 구별할 수 있는 가장 의미있는 지표임을 알

수 있었다. 결론적으로 협심증 환자에서 심박변이도의 변화를 측정함으로써 심근 허혈의 발생에 대한 정보를 얻을 수 있으며, 관상동맥 협착으로 인한 협심증 진단시에도 심근 허혈을 유발하고 이때 심박변이도 변화를 측정해 보는 것이 임상적으로도 의의가 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 심박변이도 ; 심근 허혈 ; 디피리다몰.

REFERENCES

- 1) Malliani A, Schwarz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969;217:703-9.
- 2) Zipes D. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of the heart. *Circulation* 1990;82:1095-105.
- 3) Webb SW, Adgey AA, Pantridge JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972;3:89-92.
- 4) Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations: a noninvasive sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst* 1987;19:119-25.
- 5) Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162-7.
- 6) Coumel P, Hermida JS, Wennerblom B, Leenhardt A, Maisson-Blanche P, Cauchemez B. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. *Eur Heart J* 1991;12:412-22.
- 7) Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH Jr, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;79:76-82.
- 8) Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
- 9) 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;59:256-62.
- 10) Hull SS Jr, Evans AR, Vanoli E, Adamson PB, Stramba-Badale M, 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* 1990;16:978-85.
- 11) la Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: prospective study. *Circulation* 1988;78:816-24.
- 12) 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* 1987;60:86-9.
- 13) 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* 1991;68:434-9.
- 14) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction.* *Circulation* 1992;85:164-71.
 - 15) Bernardi L, Lumina C, Ferrari MR, Ricordi L, Vande A, Fratino P, Piva M, Finardi G. *Relationship between fluctuations in heart rate and asymptomatic nocturnal ischaemia.* *Int J Cardiol* 1988;20:39-51.
 - 16) Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Minagawa F, Nakabayashi H, Takeda R. *Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina.* *Am Heart J* 1993;125:324-9.
 - 17) Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Huikuri HV, Linnaluoto MK, Takkunen JT. *Response of heart rate variability to coronary occlusion during coronary angioplasty.* *Am J Cardiol* 1993;72:1026-30.
 - 18) Petrucci E, Mainardi LT, Balian V, Ghiringhelli S, Bianchi AM, Bertinelli M, Mainardi M, Cerutti S. *Assessment of heart rate variability changes during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia: a time variant spectral approach.* *J Am Coll Cardiol* 1996;28:924-34.
 - 19) Cerutti S, Bianchi A, Baselli G, Civardi S, Guzzetti S, Malliani A, Pagani A, Pagani M. *Compressed spectral array for the analysis of 24-h heart rate variability signal: enhancement of parameters and data reduction.* *Comput Biomed Res* 1989;22:424-41.
 - 20) Kitney RI, Romphelman O. *The study of heart rate variability.* Oxford: Clarendon Press; 1980.
 - 21) Sayers BM. *Analysis of heart rate variability.* *Ergonomics* 1973;16:17-32.
 - 22) Lown B, Verrier RL. *Neural activity and ventricular fibrillation.* *N Engl J Med* 1976;294:1165-70.
 - 23) Kolman BS, Verrier RL, Lown B. *The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle.* *Circulation* 1975;52:578-85.
 - 24) Hon EH, Lee ST. *Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations.* *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
 - 25) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. *Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction.* *J Am Cardiol* 1991;18:1643-9.
 - 26) Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, la Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A. *Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction.* *Am Heart J* 1992;123:1521-9.
 - 27) Belardinelli L, Linden J, Berne RM. *The cardiac effect of adenosine.* *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:73-97.
 - 28) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxon DD. *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation.* *Circulation* 1990;82:1595-606.
 - 29) Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. *A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion.* *Am J Physiol* 1969;217:703-9.
 - 30) Malliani A. *The elusive link between transient myocardial ischemia and pain.* *Circulation* 1986;73:201-4.