

심박동 변동성과 심혈관계 질환의 위험성

연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과
김태훈, 김종윤

Heart Rate Variability and the Risk of Cardiovascular Disease

Tae-Hoon Kim, Jong-Youn Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The analysis of heart rate variability (HRV) has recently been established as a non-invasive measurement method for estimation of autonomic nervous system function in the cardiovascular system. HRV reflects the interaction of the sympathetic and parasympathetic nervous systems and the regulation of the cardiovascular system by the autonomic nervous system, and various measures of HRV, such as time-domain, frequency domain, and non-linear measures of HR variability, have been used in risk stratification of cardiovascular disease.

Many studies have demonstrated that patients with reduced HRV have an increased risk of mortality after an acute myocardial infarction (AMI) or after a diagnosis of heart failure.

HRV performed late after AMI (> 6 wks) better predicts sudden cardiac death and fatal arrhythmia than does HRV at the early phase after AMI, suggesting that impaired recovery of the autonomic nervous system and remodeling of the arrhythmia substrate after AMI may play critical roles in the mechanism of sudden cardiac death. Therefore, early measurement of HRV to identify high risk patients might be repeated later in order to investigate and follow the risk of sudden cardiac death. Future randomized trials using HRV as one of the inclusion criteria should determine whether routine measurement of HR variability can be a useful routine clinical tool for risk stratification in cardiovascular disease. [J Korean Diabetes 2014;15:211-215]

Keywords: Heart rate, Cardiovascular diseases, Myocardial infarction, Autonomic nervous system

서론

심박동 변동성(Heart Rate Variability; HRV) 측정법은 비침습적으로 심혈관계의 자율신경계 기능 상태를 측정하는 기법이다. HRV는 교감신경과 부교감신경계의 상호 작용 및 이로 인한 심혈관계의 자율신경계 조절 기능을 반영한다고 알려져 있다. 대부분의 연구에서는 검사 진행이 쉬운 24시간 홀터 검사를 이용한 결과를 이용하고 있고, 현재 PubMed 검색을 통한 결과만 확인해도 17,000건 이상의 문헌이 검색되고 있다.

그러나 이러한 HRV는 다양한 종류의 측정법을 이용하여 다양한 변수들로 얻어지고 있으며, 각 측정법마다 한계점이 있어 실제 임상 연구에서는 각각 매우 다양하게 적용되고 있다. 그 측정법에 대해서는 일일이 논의하기에는 그 양이 너무 방대하여 생략하기로 하고, 본 글에서는 HRV와 심혈관질환의 위험성 간의 상관관계에 대해 급성 심근경색 환자 및 심부전증 환자를 중심으로 현재까지 보고된 연구들을 정리해보고자 한다.

본 론

1. 심박동 변동성 감소의 의미

HRV는 다양한 종류의 측정법을 이용하여 얻어진다. 'Time domain'은 HRV가 얼마나 많이 존재하는지를 반영하는 수치이다. 즉, 이 수치가 매우 낮을 경우 일반적으로 자율신경계의 이상(autonomic dysfunction)이 있다고 결론을 내릴 수 있다. 반면에 이 수치가 높다고 건강한 정상인으로 단정지을 수는 없으며, 건강하지 않은 환자에서도 비정상적으로 불규칙한 심박동 패턴을 가진 경우에 HRV가 증가할 수 있다. 기저의 frequency와 다른 일정한 frequency의 HRV의 양을 측정하게 되는 'Frequency domain' 역시 매우 낮을 경우 자율신경계의 이상이 있다고 판단할 수 있으나, 높은 경우는 유병 여부를 결론 내리기 힘들다. 또한, 이러한 'Frequency domain' HRV 측정값은 기저 질환(e.g. 수면무호흡증)에 영향을 많이 받게 된다. 일부 연구에서는 비선형적 측정법(non-linear measures)인 short-term fractal scaling exponent나 power law slope 등을 일반적인 측정법에 비해서 더 민감한 방법으로 제시하고 있기도 하다. 종합하여 볼 때, 이러한 HRV의 비정상 여부를 판단하는 데 있어서 한가지 측정계수만을 사용하는 것보다는 다양한 측정방법을 통한 계수들을 복합하여 판단하는 것이 가장 이상적인 방법으로 생각된다.

2. 급성 심근경색증 후의 심박동 변동성

심근경색증 환자에서 HRV의 의미는 광범위하게 연구되어 왔다. 1978년 Wolf 등은 단기간 HRV (심전도 상에서 30회의 연속된 박동의 RR 간격의 변동성)가 낮을 시에 심근경색 후의 예후가 좋지 않음을 보고하였다[1]. 1980년대 후반에는 Multicenter Post-Infarction Project (MPIP)팀이 급성심근경색증 발생 후 24시간 동안의 N-N 간격의 표준편차(SDNN)로 측정된 HRV의 감소가 예후를 예측하는데 유용하다는 연구 결과를 발표하였다[2]. 이 연구에서 평균 31개월간 추적 관찰한 결과, SDNN이 50 ms 미만인 환자들은 SDNN이 100 ms 이상인 환자와 비교하여 사망률이 5.3배 높았다. 그 외에 다른 많은 연구들에서 역시 심근경색 후 생존 환자들에서 HRV 감소가 사망률 증가와 관련이 있는 것이 확인되었다[3].

정확한 홀터 검사의 분석은 다소 노동집약적인 면이 있기 때문에, 영국의 St. George's hospital의 연구는 NN interval의 histogram으로부터 추출된 global 한

geometric index들을 사용하였으며, 이러한 단위들의 감소 역시 사망률 증가와 관련이 있다고 보고하였다[4]. 또한, 이 그룹은 안정적으로 5분의 기간 동안 SDNN의 감소가 한번이라도 있는 경우도 위험성 예측인자로 유효하다는 내용을 보고하기도 했다[5].

MPIP 연구 10여년 후에 다기관 관찰연구로 진행된 ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) 연구에서는 24시간 SDNN의 감소가 역시 사망률을 3.2배 높인다는 내용을 보고하였으며[6], 또한 이러한 낮은 SDNN과 낮은 좌심실구축률(LVEF < 35%)를 복합하면 6.7배의 사망률 증가를 확인할 수 있었다[7]. 그러나, 최근 들어 약물 치료가 발전하면서 중증도로 감소된 SDNN (< 50 ms)은 전체 환자의 10% 정도로 매우 낮게 보고 되고 있으며, 이는 대부분의 환자들이 급성 심근경색 발생 12시간 이내에 관상동맥 재관류 시술을 시행 받고 있기 때문이다. 또한 이러한 SDNN 값이 사망률을 예측하는 데 통계적 의미는 있지만 그 결과에 대한 양성 예측도(positive predictive value)가 상대적으로 낮은 것도 연구의 제한점으로 인식되고 있다.

이렇듯 대부분의 초기 연구들은 급성 심근경색 발생 직후의 HRV 측정에 집중되어 있다[1-6]. 이러한 HRV 측정 지수들은 급성 심근경색증 초기에 감소되는 것으로 확인되고 있으며, 회복기에 자율신경계가 회복되면서 점차 호전되는 것으로 관찰된다. 한편 몇몇 연구들에서는 심근경색증 1년 이후에 측정한 HRV 역시 예후인자로 유용하다고 보고하고 있다[8,9]. 그러나 최근의 한 연구에서는 심근경색 5~7일 이후에 측정한 HRV 및 1년 후의 HRV가 모두 사망률 예측에 큰 의미를 가지지 못하는 것으로 보고되고 있으며, 이는 베타차단제 사용의 증가가 원인일 것으로 추측되고 있다[10]. 여기서 고려되어야 할 점은, 과거 연구들이 진행될 당시의 급성 심근경색증의 사망률은 30%에 달했지만 현재는 4% 미만으로 보고되고 있는 만큼 통계학적으로 의미 있는 위험 예측인자를 확인하는 것이 더 어려워 졌다는 점이다. 1980~1990년대 시행된 심근경색증 후 연구들은 대부분 24시간 time 및 frequency domain을 사용하였는데, 이러한 측정방법들은 기본적으로 상호 연관관계가 매우 높기 때문에 각자가 심혈관계 사망률의 예후 예측에 유사한 통계적 의미를 가지게 된다. 한편 심박수의 부교감신경을 통한 조절을 반영하는 측정계수인 HF power, pNN50, rMSSD 등은 예후와 큰 관계를 가지지 못하는데, 이는 이러한 측정계수들이 부교감신경의 기능을 충분히 반영하지 못하기 때문으로 생각된다. 최근에는 nonlinear 분석 방법을 사용해서 전통적인 방식보다 좀 더 다른 결과들을 얻어내고 있는데, 1/f

characteristics의 분석, short-term fractal scaling exponent, R-R 간격 변동의 단기 무작위성 분석 등이 심근경색 후 환자들의 예후를 예측하는 데 강력한 측정 방법으로 각광받고 있다[11,12].

3. 심박수 변동성과 심장 급사(sudden cardiac death)

앞서 언급한 대부분의 심근경색 환자에서의 HRV의 예후인자로서의 의미를 분석한 대부분의 연구들은 총사망률(all-cause mortality)을 목표로 삼았다. 한편 몇몇 연구들에서는 총사망률 뿐만 아니라 부정맥 발생 및 심장 급사(sudden cardiac death)와 HRV의 감소가 연관성이 있음을 보고하였으나, 이러한 HRV의 임상적인 응용은 아직까지 연구 단계이다. 대표적인 연구인 DINAMIT (Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial) 연구에서는 심근경색 발생 2주 후에 측정된 좌심실 구축률 감소와 HRV의 감소를 병합하여 위험군을 분류 하였으며, 그 중 고위험군에 삽입형 제세동기(ICD; Implantable Cardioverter - defibrillator)의 예방적 삽입이 의미가 있는지를 확인하였으나 결과적으로 생존율을 향상을 확인하지 못하였다[13]. 그러나 최근의 다기관 연구인 CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Myocardial infArction) 연구에서는 심근경색 발생 4주 이후에 측정된 HRV 수치가 심실세동(ventricular fibrillation)이나 지속성 심실빈맥(sustained ventricular tachycardia)의 발생 예측에 유용하다는 보고를 한 바 있으며, REFINe (Risk Estimation aFter Infarction, Noninvasive Evaluation) 연구에서는 이러한 HRV의 측정은 심근경색 6~10주 후에 측정하는 것이 초기(2주 이내)에 측정하는 것보다 예후 예측 능력이 더 강하다고 보고하였다[14]. 이에 비추어 볼 때, 심근경색 초기의 자율신경계 기능 감소의 정도보다는, 이렇게 감소된 자율신경계의 기능이 시간이 지나면서 얼마나 회복되는지의 여부가 예후에 더 중요하다고 할 수 있겠다. 이는 심근경색 이후 발생하는 영구적인 자율신경계 손상 및 부정맥 기질의 재구성이 부정맥 발생에 중요한 역할을 하기 때문으로 추측된다.

4. 심박수 변동성과 심부전

심부전 환자에서 HRV는 일반적으로 감소되어 있다. 또한 UK-Heart 연구에서는 이러한 감소된 HRV가 사망률과 상관관계가 있음을 보고하였다[15]. 이 연구에서 SDNN이 100 ms보다 큰 경우 연간 사망률이 5.5%였음에 반하여 SDNN이 50 ms 미만인 경우 연간 사망

률은 51.4%로 증가하였다. 이러한 사망률의 증가는 급사보다 심부전의 진행으로 발생하는 것으로 확인되었다. 심근경색 후 발생한 심부전 환자들을 대상으로 한 연구들에서도 유사한 결과를 보였다[11]. 또한 비허혈성 심근병증 환자들을 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과를 얻었다[16]. 위에 언급되었던, 심근경색 후 환자들을 대상으로 하였던 CARISMA나 REFINe 연구에서도 좌심실 구축률이 40% 미만으로 감소되어 있는 환자들에서 HRV의 감소는 치명적인 부정맥 발생과 연관성이 높은 것으로 확인되었다. 그러나, 심근경색 환자들과 마찬가지로, 심부전 환자에 있어서 HRV의 임상적 유용성은 아직까지 명확하지 않다. 운동과 같은 중재요법이 HRV를 향상시킬 수 있다는 연구들이 보고된 바 있으나[17], 이러한 HRV의 향상이 예후까지도 향상시킬 수 있는지에 대해서는 증명된 바가 없다. 현재까지 유일하게 임상적으로 의미를 가지는 것이 심장재동기화치료(Cardiac Resynchronization Therapy; CRT)인데, 509명의 CRT 시술을 받은 환자에서 CRT 시술 후 SDANN의 확인한 향상을 보였다. SDANN은 일주기 활동성(circadian activity)의 측정이며, 이러한 SDANN 향상은 CRT로 인해 환자의 자율신경계 기능의 향상을 반영한다고 할 수 있다. 그러므로, CRT 삽입 시술 후 측정된 HRV는 CRT로 인한 임상적 효과가 얼마나 될지를 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

5. 심박수 변동성과 당뇨병, 그리고 대사증후군

당뇨로 인한 고혈당이 미세혈관의 기능장해를 유발하여 자율신경계의 신경병증을 유발하는 것은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 몇몇 연구에서는 이러한 자율신경계 기능 손상이 혈당 수치와 독립적으로 인슐린의 혈중 수치와 인슐린 저항성을 상승시킨다고 보고하고 있다[18,19]. 또한 이러한 자율신경계의 이상이 건강한 성인에서의 제2형 당뇨병의 발생의 위험인자로 확인되었다[20]. 또한, 최근 한 연구에서는 운동과 생활개선 요법을 통한 HRV의 상승이 체중 변화와 독립적으로 당뇨의 발생이 감소하였다고 보고하였다[21]. 대사증후군과 HRV의 관계를 보고한 여러 문헌들 역시 존재한다[22-24].

그러나 아직까지는 연구의 크기 및 설계의 한계로 인해 그 인과 관계를 명확하게 결론 내리기는 힘들다 하겠다.

6. 심박수 변동성의 한계점

HRV은 상대적으로 높은 음성예측도(negative predictive value)를 가지고 있어서, 정상 HRV를 가진

심근경색 후 환자들은 사망 위험도가 상대적으로 매우 낮다. 반면 이러한 HRV의 한계점 중 하나는 양성예측도가 상대적으로 낮은 것이다. 이러한 예측도 및 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 결정하는 것은 비정상 HRV의 절단값(cut off value)이라고 할 수 있는데, 여러 연구들의 절단값이 각각 다양하며, 대상 환자군의 다양성 및 베타차단제 등의 약물의 사용 등 HRV에 영향을 주는 인자들이 매우 많기 때문에 적절한 절단값을 설정하는 것에 관한 합의는 아직까지 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이러한 한계를 극복하고자 HRV를 다른 위험인자와 병합하여 위험도 분석에 사용하는 연구들이 있으나, 이러한 분석들은 양성 예측도는 증가하지만 민감도가 떨어지는 것이 문제가 되고 있다[6].

결론

결론적으로 현재까지 발표된 연구들을 종합해 볼 때, 다양하게 측정된 HRV는 심근경색 환자 및 심부전증 환자의 부정맥 및 심혈관계 사망의 위험인자이며, 당뇨병 및 대사증후군의 위험인자로도 보고되고 있다. 이러한 HRV는 측정 시기에 따라 의미가 다르며, 특히 심근경색 발생 6~8주 이후에 측정한 HRV 값은 심근경색 발생 이후 생기는 부정맥 및 심장 급사와 연관성이 높은데, 이는 심근경색 이후 발생하는 영구적 자율신경계 손상 및 부정맥 기질의 재구성이 부정맥 발생에 중요한 역할을 하기 때문으로 추측된다.

향후에는 여러 무작위 연구들에서 이러한 HRV 측정을 포함시켜 연구를 진행하는 것이 중점이 될 가능성이 높으며, 이러한 HRV 정보가 임상적으로 어떻게 적용될 수 있을지를 밝혀내는 것이 중요한 연구 과제가 될 수 있겠다. 또한 CARISMA나 REFINE 연구에서 밝혀졌듯 HRV를 언제 측정하는 지가 임상적으로 중요하기 때문에 이러한 부분이 중요한 연구 주제가 될 가능성이 높다. 마지막으로, 심혈관계 환자들, 특히 심근경색 환자들에 있어서 HRV가 감소되어 있는 경우 - 물론 아직 임상적 가이드라인에서 권고되고 있지는 않지만 - 집중적인 약물 치료, 재활 및 추적 관찰이 필요하겠으며 필요한 경우 HRV의 지속적인 측정이 도움이 될 수 있겠다.

참고문헌

1. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
2. 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.

3. 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.
4. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989;10:1060-74.
5. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:681-4.
6. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
7. Erdogan A, Coch M, Bilgin M, Parahuleva M, Tillmanns H, Waldecker B, Soydan N. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008;19:161-8.
8. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-36.
9. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, Wamala S, Al-Khalili F, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004;255:13-21.
10. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol* 2003;92:907-12.
11. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:250-5.
12. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47-53.
13. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
14. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R,

- Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Messier MD, Bloch-Thomsen PE; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:689-98.
15. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
 16. Rashba EJ, Estes NA, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, Couderc JP, Perkiomaki J, Levine J, Kadish A. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm* 2006;3:281-6.
 17. Piotrowicz E, Baranowski R, Piotrowska M, Zieliński T, Piotrowicz R. Variable effects of physical training of heart rate variability, heart rate recovery, and heart rate turbulence in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 Suppl 1:S113-5.
 18. Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom A, Barnes RW, Tyroler HA, Heiss G. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus -the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:211-21.
 19. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.
 20. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003;107:2190-5.
 21. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME; Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006;29:914-9.
 22. Assoumou HG, Pichot V, Barthelemy JC, Dauphinot V, Celle S, Gosse P, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F. Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: the PROOF study. *Rejuvenation Res* 2010;13:653-63.
 23. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002;106:2659-65.
 24. Stuckey MI, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Petrella RJ. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:784-93.