

성인남성에서 심박동수 변이를 이용하여 측정된 자율신경계 활성도와 하부요로증상의 관계 분석

The Relation between Autonomic Nervous System Activity and Lower Urinary Tract Symptoms: An Analysis of Heart Rate Variability in Men with Lower Urinary Tract Symptoms

Il Han Kim, Jin Tae Kim¹, Soo Hyung Lee, Se Joong Kim, Young Soo Kim, Jong Bo Choi

From the Department of Urology, Ajou University College of Medicine, ¹Kyonggi University Graduate School of Sport Science, Suwon, Korea

Purpose: Lower urinary tract symptoms (LUTS) are common, but their etiology and mechanism are still unclear. We believe that changes in autonomic nervous system (ANS) activity may be contributory, because the lower urinary tract is regulated through the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Heart rate variability (HRV) is a tool by which autonomic nervous function can be measured, and therefore we measured and compared parameters of heart rate variability between men with LUTS and healthy subjects.

Materials and Methods: Thirty-nine men with LUTS [mean age 56.9±8.9 years old, International Prostate Symptom Score (IPSS)≥8] and 23 healthy men (mean age 57.0±1.8 years old, IPSS<8) were included in the present study. HRV is known to be a useful tool for evaluating ANS activity, and we measured and compared HRV in the resting state.

Results: The standard deviation of the N-N interval (SDNN) and total power (TP) for patients with LUTS revealed no significant differences from those in the control group. On frequency domain analysis, there was evidence of decreased high frequency (HF) in patients with LUTS ($p < 0.05$), but there were no significant differences in other parameters such as heart rate, square root of the mean squared differences of successive N-N intervals (RMSSD), very low frequency (VLF), low frequency (LF), or the LF/HF ratio.

Conclusions: Patients with LUTS exhibited different HRV parameters compared with normal controls. Their decreased HF indicated that they may have had some kind of disease or imbalance in the autonomic nervous system, which may distinguish patients with LUTS from healthy men. (Korean J Urol 2009;50:475-479)

Key Words: Heart rate, Prostatic hyperplasia, Autonomic nervous system

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 5: 475-479, May 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.5.475

아주대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹경기대학교
스포츠과학대학원

김일한 · 김진태¹ · 이수형
김세중 · 김영수 · 최종보

Received : March 10, 2009
Accepted : April 29, 2009

Correspondence to: Jong Bo Choi
Department of Urology, Ajou
University College of Medicine,
San 5, Woncheon-dong,
Yeongtong-gu, Suwon 443-721,
Korea
TEL: 031-219-5273
FAX: 031-219-5276
E-mail: urochoi@ajou.ac.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

하부요로증상 (lower urinary tract symptoms; LUTS)은 노년기 남성에서 흔하게 발생하고 삶의 질에 심각한 영향을 줄 수 있는 비뇨기과적 질환이다.^{1,2} 하부요로증상이란 주관

적인 증상이기 때문에 이를 양적으로 평가하는데 있어서 여러 가지 방법이 있으나 일반적으로 남성에서는 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS)가 널리 이용되고 있다. 이는 7가지의 하부요로증상의 정도를 주관적으로 평가하고 수치로 환산하여 배뇨증상 및 요저장 증상에 대한 하부요로증상의 정도를 파악할 수 있도록 하

였다.²

한편, 자율신경계의 영향에 의해 발생하는 심박동수 변이 (heart rate variability; HRV)는 교감신경 및 부교감신경을 포함하는 자율신경계의 불균형을 측정하는데 있어서 비침습적이고 비교적 간편한 도구로써 이용되고 있으며, 이러한 심박동수 변이감소는 끊임없이 변화하는 환경에 대한 체내 적응능력의 감소를 의미한다.^{3,5} 현재 하부요로증상의 원인 및 병태생리에 대하여 명확하게 밝혀진 바가 없지만, 하부요로는 교감 및 부교감신경에 의해 조절되고 있기 때문에 자율신경계의 불균형 및 이상이 하부요로증상의 하나의 원인으로 작용할 수 있을 것이라 생각한다.

이에 본 연구에서는 국제전립선증상점수를 기초로 하여 하부요로증상을 보이는 환자에서 자율신경계의 기능을 평가하는 간편하고 유용한 도구인 심박동수 변이를 측정하고 각각의 지표를 분석하여 정상인과 비교함으로써 심박동수 변이가 하부요로증상과 어떠한 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

환자군은 하부요로증상으로 본원에 내원한 환자 중 국제전립선증상점수가 8 이상인 남성을 대상으로 하였으며, 하부요로증상을 호소하지 않고 국제전립선증상점수가 8 미만인 남성을 대조군으로 하여 전향적으로 연구를 진행하였다. 대상 중 혈청 prostate-specific antigen (PSA)이 4 ng/ml 이상이거나 요폐가 있는 등의 심한 배뇨증상이 있거나 관상동맥질환, 고혈압, 당뇨, 심부전 및 신경학적 질환의 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 총 39명의 남성이 환자군에, 그리고 23명의 남성이 대조군에 포함되었으며 환자군과 대조군 모두 일반혈액검사, 혈액화학검사, 일반뇨검사를 시행하였다. 심박변이도 검사 전 커피, 차, 담배, 술 등의 음식은 심전도 측정 6시간 전에 금하였고, 심혈관계의 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 투여 중인 약물의 섭취는 심전도 측정 하루 전에 금하였으며 두 군 모두 임상적으로 탈수로 인한 증상은 관찰되지 않았다. 심전도의 측정은 조용하고

분리된 공간에서 시행하였고 30분간 안정된 후에 5분 동안 앉은 자세로 시행하였다. 측정된 심전도는 Medicore 분석기 (SA-3000P[®] Medicore Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 분석하였고, 두 군 간의 심박수, standard deviation of NN interval (SDNN), square root of mean of sum of squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), total power (TP), very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF), LF/HF ratio를 각각 비교하였다. 통계 분석은 SPSS for windows, version 11.0 통계 프로그램을 이용하여 Independent t-test를 시행하였고 p값이 0.05미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

환자군과 대조군의 일반혈액검사, 혈액화학검사, 일반요검사는 모두 정상이었으며, 두 군의 평균 나이는 각각 56.9±8.9세와 57.0±1.8세로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p=0.367). 평균 국제전립선증상점수는 환자군 (21±6.7)과 대조군 (6±1.8) 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p<0.001). 낮과 밤의 배뇨횟수에서는 통계학적으로

Table 1. Basic characteristics of the patients and controls

	LUTS (n=35)	Control (n=23)	p-value
Age (years)	56.9±8.9	57.0±1.8	0.367
Symptoms			
Micturition/day	11.3±3.8	7.5±1.6	0.001
Micturition/night	2.1±1.3	0.9±0.7	0.013
Total IPSS	21.0±6.7	6.0±1.8	<0.001
Voiding symptoms (1, 3, 5, 6)	13.0±5.2	4.0±2.3	<0.001
Storage symptoms (2, 4, 7)	8.0±3.1	2.0±2.5	<0.001
Qmax (ml/sec)	11.3±5.4	16.9±4.0	0.001

LUTS: lower urinary tracts symptoms, IPSS: International Prostate Symptom Score

Table 2. The results of parameters of heart rate variability between the patients and controls

	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	HR (bpm)	TP (ms ²)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF ratio
LUTS	33.6±4.4	23.1±13.0	72.3±2.1	810.4±169.4	513.3±133.2	216.4±45.9	110.1±15.0	1.9±0.3
Control	33.0±2.0	26.5±2.6	65.8±1.9	915.9±144.3	556.7±108.1	180.3±34.3	179.0±32.2	1.6±0.4
p-value	0.926	0.298	0.044	0.671	0.822	0.582	0.032	0.494

SDNN: the standard deviation of the N-N interval, RMSSD: the square root of the mean squared differences of successive N-N intervals, HR: heart rate, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency

유의하게 환자군에서 높게 측정되었다 (Table 1).

심박동수 변이의 time domain 지표분석에서 평균 SNDD, RMSSD는 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 frequency domain 지표분석에서는 환자군의 HF가 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 감소하였지만, 이 외의 다른 지표인 TP, LF, VLF, LF/HF ratio는 통계학적으로 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

고 찰

하부요로증상은 중년 이후의 남성에서 비교적 흔한 질환으로 일상 생활의 불편감 및 정신적인 스트레스 등으로 인한 삶의 질을 저하시킨다.^{6,7} 하부요로증상의 유병률은 민족 및 문화적 차이와 큰 연관이 없는 것으로 보고되고 있으며, 나이가 들에 따라 증가하고 나이가 들수록 증상이 더 심해지는 경향을 나타낸다.⁸

남성에서 하부요로증상은 역사적으로 주로 전립선과 연관된 방광출구폐색으로 인한 증상으로 표현되어 왔으며, 빈뇨, 야뇨, 요절박, 간헐뇨, 약한 요흐름 및 요주저 등이 여기에 속한다.⁹ 하지만 모든 하부요로증상이 전립선과 관련된 것은 아니며, 방광출구폐색 및 전립선비대증과 직접적인 연관이 없을 수 있어 하부요로증상에 대해 다양한 병인론이 제시되고 있지만 아직까지도 임상적으로나 병리학적으로 명확한 원인이 밝혀지지 않았다.¹⁰

하부요로는 전체적으로 부교감, 교감 및 체신경으로 이루어진 자율신경계에 의하여 조절되며, 이 3가지 신경은 모두 원심성 신경 및 구심성 신경섬유를 포함하고 있다.^{11,12} 골반부교감신경은 엉치신경 (S2-4)에서 나와 방광을 수축시키고 요도를 이완시키는 작용을 하며, 교감신경은 가슴 및 허리신경에서 나와 방광을 이완시키고 방광바닥과 요도를 수축시킨다.

한편, 심박동수 변이는 체내의 다양한 자율신경계의 변화로 인하여 심장 안의 굴절절 (sinus node)에서의 교감신경 및 미주신경이 영향을 받아서 발생하는 것으로 알려져 있고, 이것은 역사적으로 심장의 자율신경계의 조절능력 및 기능을 평가하기 위한 간편하고 유용한 도구로써 여러 심혈관계 질환의 임상연구에 쓰이고 있다.¹³⁻¹⁵ 처음으로 심박동수 변이를 임상연구에 적용한 예로는 1965년 Hon과 Lee¹⁶에 의하여 태아가사 전에 R-R과 간격의 변화가 선행된다고 보고한 연구이다. 이후 1980년대 들어서 심박동수 변이가 급성심근경색의 독립적인 예측인자로서 인정받기 시작하면서 임상적인 중요성이 증가하였으며, 이 외에도 당뇨, 과민성 대장 증후군과 자율신경계와의 연관성에 대한 다양한 임상연구에 널리 적용되기 시작하였다.¹⁷⁻¹⁹

지금까지 대부분의 심박동수 변이에 대한 여러 연구들에 의해서 심박동수 변이지표와 자율신경계의 활성도와와의 연관성을 살펴보면 time domain에서 RMSSD는 주로 부교감신경의 활성도를 반영하고, SDNN은 교감 및 부교감신경의 활성도를 동시에 반영한다는 것을 알 수 있다. Frequency domain에서 HF는 주로 부교감신경의 활성도를 반영하고, LF는 SDNN과 마찬가지로 교감 및 부교감신경의 활성도를 동시에 반영하지만, 주로 교감신경의 활성도를 반영한다. TP는 교감 및 부교감신경의 활성도를 나타내며 time domain의 SDNN과 유사한 의미를 갖고, LF/HF ratio는 자율신경계의 균형을 표현하는 지표이며, VLF는 체온조절기전, rennin-angiotensin system의 활성도 변화 및 말초 화학수용체의 기능을 반영하여 심혈관계의 스트레스뿐만 아니라 전신적 스트레스를 반영하는 것으로 알려져 있지만, 명확한 의미는 아직까지 불분명하다.²⁰⁻²⁶

Choi 등¹²은 과민성 방광을 가지고 있는 여성에서 심박동수 변이를 측정된 결과 SDNN, RMSSD, TP, VLF 및 HF가 건강한 여성에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소한 결과를 보고하였다. Hubeaux 등⁵은 과민성 방광을 가지고 있는 여성에서 임의적인 방광충만 과정 중 부교감신경의 영향을 받는 HF의 감소 및 부교감 및 교감신경의 영향을 받는 LF의 의미 있는 증가를 보고하여 자율신경계의 불균형이 특발성 과민성 방광을 일으키는 기전이 될 수 있음을 주장하였다.

본 연구에서는 하부요로증상을 가지고 있는 환자에서 심박동수 변이지표 중 HF가 건강한 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 하부요로증상을 가지고 있는 환자에서 자율신경계의 변화, 특히 부교감신경의 불안정성이 방광조절기능에 영향을 끼쳐 하부요로증상을 유발하는 원인의 일부로서 작용한다고 생각할 수 있다. 그러나 심박동수 변이지표 중 HF 이외에 부교감신경의 활성도를 반영하는 RMSSD, 교감 및 부교감신경의 활성도를 반영하는 다른 지표에서 대조군과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 아직 정확한 연관성을 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것이다. 또한 대부분의 지표가 통계학적으로 유의하지 않지만, 환자군이 대조군보다 비슷하거나 감소한 소견을 보였다. 반면에 주로 교감신경을 반영하는 LF는 환자군에서 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의하지 않지만 증가되어 있었고, 이는 하부요로증상을 가지고 있는 환자군에서 흔히 동반될 것으로 생각되는 불안이라는 정신적 인자가 심박동수 변이에 영향을 끼친 것으로 저자들은 판단하였으며 추후 환자군의 수를 늘리거나 제한된 환자군 선택을 한다면 이러한 결과를 규명할 수 있는 결과가 도출될 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로 하부요로증상 자체가 비특이적인 증상이고 자율 신경계 역시 식단, 알코올 섭취, 항콜린성 제제, 불면, 심리적 요인 등 여러 환경적인 요인에 의해서 영향을 받을 수 있다는 점이다.⁸ 본 연구에서 심박동수 변이 측정 전에 커피, 차, 담배, 술 등의 음식과 베타 차단제, 베타 항진제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 칼슘 통로 길항제 등의 약물의 섭취를 금하였지만 이 외에 자율 신경계의 영향을 끼칠 수 있는 감정 및 심리 상태에 대하여 완전히 배제할 수는 없었다. 둘째로 심박동수 변이의 지표 중 VLF는 다른 지표에 비하여 아직까지 생리학적인 과정이 다소 모호하고 명확하게 정의를 내릴 수 없다는 점이다.¹³ 본 연구에서 VLF는 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았고, 해석에 대한 논란이 있어 이에 대한 의미가 명확하지 않았다. 셋째는 본 연구에서 심박동수 변이 측정을 위하여 5분간의 짧은 심전도 측정을 이용하였지만, 임상적으로 심박동수 변이의 측정을 표준화하기 위하여 일부 연구자들은 frequency domain의 지표를 측정하기 위하여 5분간의 짧은 심전도 측정만으로 가능하지만, time domain 지표를 측정할 때에는 낮과 밤의 자율신경의 활성화 차이로 인하여 24시간 연속 심전도 측정을 권장하고 있다. 그러나 24시간 연속 심전도 측정은 대규모 연구에서 측정 시 불편함 등이 대두되어 Sinnreich 등²⁷은 하루 일정 시간대에 측정된 5분간의 심박동수 변이를 2-3개월 후 반복 측정된 결과 신뢰계수가 0.68-0.82로 나타나 5분간의 심박동수 변이를 개인의 특성을 수개월간 반영할 수 있는 안정된 지표로 사용할 수 있다고 보고하였고, Dionne 등²⁸은 공복과 식후 5분 후의 심박동수 변이를 1-2주 후 반복 측정된 결과 인위적으로 호흡을 조절한 경우를 제외하고는 공복과 식후에 각각 유의한 재현성을 보고하여 1회 측정과 반복 측정간의 오차가 존재할 수 있지만, 1회 측정의 신뢰성과 재현성이 있음을 보고하였다.

본 연구는 현재까지 방광 등의 말초 기관의 이상으로만 생각되고 연구되어 왔던 하부요로증상의 기전이 전신적인 자율신경계의 변화도 하나의 원인일 수 있다는 가설을 제시하는 데 의의가 있으며, 더 나아가 자율신경계의 변화와 질병과의 자세한 기전의 증명을 위해서는 대규모의 임상연구 및 실험동물을 이용한 심도 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

본 연구에서 하부요로증상을 보이는 환자에서 심박동수 변이 중 주로 부교감 신경의 활성도를 반영하는 HF가 감소하였다. 이러한 결과는 하부요로증상을 가지고 있는 환자

에서 자율 신경계의 불균형 및 기능저하가 하부요로증상을 야기하는 원인의 일부로 작용할 수 있다고 생각한다. 특히 부교감 신경의 활성도 저하가 하부요로증상을 유발하는데 하나의 요인이 아닐까 하는 가설을 제시할 수 있을 것으로 생각되며 비록 소규모 단일병원 분석결과지만 하부요로증상의 병인을 밝히는데 도움을 줄 것이라 생각하고 앞으로 대단위의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int* 2002;90(Suppl 3):11-5
2. Ushijima S, Ukimura O, Okihara K, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. Visual analog scale questionnaire to assess quality of life specific to each symptom of the International Prostate Symptom Score. *J Urol* 2006;176:665-71
3. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:H620-9
4. Luczak H, Laurig W. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:85-97
5. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *J Urol* 2007;178:2483-7
6. Chung HY, Han DS, Jang YS, Song KH. The influences of bladder outlet obstruction on improvement of storage symptoms in patients who underwent transurethral resection of prostate. *Korean J Urol* 2008;49:912-6
7. Cha WH, Kim KH, Seo YJ. The effect of periurethral prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2008;49:237-41
8. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpiK study. *BJU Int* 2003;92:409-14
9. Lee KS, Lee YS. Overactive bladder. *Korean J Urol* 2007; 48:1191-208
10. Andersson KE. LUTS treatment: future treatment options. *NeuroUrol Urodyn* 2007;26:934-47
11. Chancellor MB. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: 2002:831-86
12. Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology* 2005;65:1109-12
13. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physio-

- logical interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81
14. Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G. Correlations between indices of heart rate variability in healthy children and children with congenital heart disease. *Cardiology* 1999;91: 109-13
 15. Heart Rate Variability for Risk Stratification of Life-threatening Arrhythmias. American college of cardiology cardiovascular technology assessment committee. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:948-50
 16. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. Viii. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:814-26
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2
 21. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248: H151-3
 22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92
 23. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21:245-311
 24. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258: H967-76
 25. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-31
 26. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-48
 27. 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;80:156-62
 28. Dionne LJ, White MD, Tremblay A. The reproducibility of power spectrum analysis of heart rate variability before and after a standardized meal. *Physiol Behav* 2002;75:267-70