

한국 성인의 자율신경 검사 정상치

박기홍 · 김병준^a · 강사윤^b · 오선영^c · 손은희^d · 송경진^d · 신진홍^e · 강경화^e · 김록범^f · 조은빈^g · 정희정^g · 박기종^{g,h}

경상대학교병원 신경과, ^a성균관대학교 의과대학 신경과학교실, ^b제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실, ^c전북대학교 의과대학 신경과학교실, ^d충남대학교병원 신경과, ^e부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 신경과, ^f경상대학교병원 권역심뇌혈관센터, ^g창원경상대학교병원 신경과, ^h경상대학교 의과대학 신경과학교실

Reference Range of Autonomic Function Test in Korean Healthy Adults

Kee Hong Park, MD, Byoung Joon Kim, MD^a, Sa-Yoon Kang, MD^b, Sun-Young Oh, MD^c, Eun Hee Sohn, MD^d, Kyeong-jin Song, MD^d, Jin-Hong Shin, MD^e, Kyoung Hwa Kang, MD^e, Rock Bum Kim, MD^f, Eun Bin Cho, MD^g, Heejeong Jeong, MD^g, Ki-Jong Park, MD^{g,h}

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju; ^a*Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;* ^b*Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, Jeju;* ^c*Department of Neurology, Chonbuk National University School of Medicine, Jeonju;* ^d*Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon;* ^e*Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan;* ^f*Regional Cardiocerebrovascular Center, Gyeongsang National University Hospital, Jinju;* ^g*Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon;* ^h*Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea*

ABSTRACT

Background: Standardized autonomic function test has become widely available. However, there is no reference data in Korean population. This study explored the reference data for sudomotor and cardiovagal study in Korean population.

Methods: Quantitative sudomotor axon reflex test, heart rate difference to deep breathing (HRdb), expiratory:inspiratory (E:I) ratio and valsalva ratio (VR) were measured in 300 healthy Korean volunteers aged from 19 to 78 years. Multivariate regression analysis was done to evaluate the effect of age, sex and body mass index. 2.5th, 5th, 10th, 90th, 95th, and 97.5th percentile values were obtained for each study.

Results: Sweat volume was higher in males than in females. HRdb and E:I ratio were inversely related to age and were higher in males than in females. VR was inversely related to age but was not related to sex.

Conclusions: This study provided the reference range of sudomotor and cardiovagal function study in Korean healthy adults.

(J Pain Auton Disord 2017;6:6-10)

KEYWORDS

Autonomic nervous system, Reference range, Sweating, Parasympathetic nervous system

Received: June 9, 2017 / Revised: June 13, 2017 / Accepted: June 14, 2017

Address for correspondence: Ki-Jong Park, MD

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-214-3810, Fax: +82-55-214-3255, E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

서 론

자율신경계는 혈압, 맥박, 체온, 호흡, 소화, 배뇨, 성 기능 등을 조절하며, 다양한 질환에 의해 영향을 받게 된다. 이를 객관적으로 평가하기 위한 것이 자율신경계 검사이며, 최근에는 기술의 발전으로 비침습적이면서도 정량화가 가능한 검사들이 개발되어 사용되고 있다.¹ 기존에 발표된 대부분의 정상치에 대한 자료가 서구인들에 편중되어 있었으며,^{2,3} 아시아인들에 대한 자료가 거의 없었다.⁴ 하지만 자율신경 기능이 인종에 따라 차이가 있어⁵ 한국인에서의 자율신경 검사 정상치에 대한 필요성이 요구되어 왔다. 최근 국내 단일 기관에서 나이, 성별, 체질량 지수(body mass index, BMI)에 따른 발한운동(sudomotor) 및 심장미주(cardiovascular) 기능에 대한 정상치를 발표한 바 있다.⁶ 그러나 단일 기관 연구라는 한계가 있어 다기관에서 추가로 대상자를 모집하였으며, 이를 통해 한국인에서의 자율신경 검사의 정상치를 제안하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상 환자

2012년 3월부터 2016년 5월까지 6개 병원 신경과에서 300명의 건강한 지원자들(남자 136명, 여자 164명)을 대상으로 검사가 이루어졌다. 신경학적 질환이나 기타 전신적 질환을 앓고 있지 않으면서 정기적으로 약을 복용하지 않는 사람들을 대상으로 이루어졌다. 특히 당뇨, 알코올 중독, 영양실조, 항암 치료 등과 같은 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 질환들은 모두 제외되었다. 대상자들은 성별과 연령에 따라 나뉘어졌다.

2. 자율신경 검사

검사 순서는 이전에 대한통증자율신경학회에서 발표하였던 ‘자율신경 검사를 위한 지침’을 따랐으며 다음과 같이 진행하였다.⁷

1) 정량적 땀분비축삭반사 검사

(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)

신경절이후(postganglionic) 교감신경 콜린성 기능을 정량적으로 평가하는 검사로, 10% 아세틸콜린 용액을 이용해

땀샘을 자극하여 땀 분비량을 측정한다. 측정은 다음 네 곳의 부위에서 이루어졌다: (1) 안쪽 아래 팔, 척골위관절 용기(ulnar epicondyle)와 콩알뼈(pisiform bone) 사이 3/4 위치; (2) 몸쪽 바깥쪽 다리, 비골두(fibular head)에서 5 cm 먼 쪽; (3) 안쪽 먼 쪽 다리, 안쪽 복사에서 5 cm 몸쪽; (4) 몸쪽 발, 짧은발가락편근(extensor digitorum brevis) 위. 검사 도구는 QSART 원리를 이용해 상업화한 QSWEAT[®] (WR Medical Electronics Co., Maplewood, MN, USA)를 사용하였다.

2) 심호흡 심박동 검사(heart rate difference to deep breathing, HRdb)

흡기 시 심박동이 증가하고 호기 시 감소하는 원리를 이용하여 부교감신경계의 기능을 평가하는 검사이다. 흡기와 호기를 각각 5초씩, 8번 반복하면서 심박동을 측정하며, 2분간 휴식을 취한 후 동일한 주기로 한 차례 더 검사를 시행한다. 8번 중 흡기와 호기 시 심박동 차이가 가장 큰 5개의 값을 선택한 후 이것의 평균값을 구한다. Expiratory:inspiratory (E:I) ratio는 호기 중 RR 간격이 가장 긴 것을 흡기 중 RR 간격이 가장 짧은 것으로 나누어 구한다.

3) 발살바수기(Valsalva maneuver)

40 mmHg 이상의 압력으로 15초간 마우스피스를 붙게 하면서 혈압과 심박동을 측정하며, 3분간의 휴식 후 2회 더 반복한다. 호기 2상에서의 최대 심박수를 4상에서의 최소 심박수로 나누어 발살바비(Valsalva ratio, VR)를 구한다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS, version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 과 MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였다. 연속형 변수의 경우 Student t test 또는 Mann-Whitney U test로 검정하였고, 범주형 변수의 경우 Fisher's exact test로 검정하였다. 이후, 주요 outcome와 관련이 있는 변수(나이, 성별, BMI)에 대해서 단변량 회귀분석 및 다변량 회귀분석(stepwise backward selection method)을 수행하였다. 성별이 결과에 유의하게 영향을 미칠 경우, 남자와 여자를 따로 층을 나눠서 분석하였다. 나이 및 BMI가 결과에 유의한 영향을 미칠 경우 2.5, 5, 10, 중앙값(median value), 90, 95, 97.5 percentile 값을 제시하였고, scatter plot과 회귀 적합선을 도식하였다. 회귀분석 수행 시, model assumptions (linear relationship between dependent

and independent variables, normality of the error distribution, independence and homoscedasticity of the errors에 대해서 test 하였다. Model assumption에 위배되는 경우 log로 데이터 변환하여 model assumption에 만족하도록 하였다. 이후 최종 모델에 대해서는 bootstrap 방법으로 interval validation을 수행하여 model의 적합도를 확인하였다.

결 과

전체 대상자의 평균 나이는 42.9±15.4세였으며, 남녀 간의 차이는 없었다. BMI는 남자가 24.2±2.6 kg/m², 여자가 22.3±3.1 kg/m²로 남자가 유의하게 더 높았다($P<0.001$; Table 1).

Table 1. Demographics of participants

	Total (n=300)	Male (n=136)	Female (n=164)	P-value
Age (year)	42.9±15.4	41.5±15.3	44.0±15.5	0.181
Age group				
19-29 (n)	78	42	36	
30-39 (n)	56	28	28	
40-49 (n)	55	23	32	
50-59 (n)	55	20	35	
Above 60 (n)	56	23	33	
Height (cm)	165.1±8.6	172.2±5.7	159.3±5.8	<0.001
Weight (kg)	63.4±11.4	71.9 ± 9.4	56.6±7.7	<0.001
Body mass index	23.1±3.0	24.2 ± 2.6	22.3±3.1	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

Table 2. Sweat volume over the four tested regions by sex

Percentile	Forearm	Proximal leg	Distal leg	Foot
Male				
2.5th	0.05	0.25	0.13	0.07
5th	0.06	0.31	0.17	0.08
10th	0.10	0.47	0.27	0.12
90th	1.89	2.92	2.57	1.08
95th	2.62	3.09	3.37	1.26
97.5th	2.79	3.54	4.13	1.50
Female				
2.5th	0.07	0.11	0.06	0.04
5th	0.08	0.15	0.10	0.05
10th	0.10	0.28	0.16	0.07
90th	1.18	1.43	1.40	0.62
95th	1.38	1.66	1.73	0.84
97.5th	1.71	3.25	2.78	1.07

1. 발한운동 기능

네 곳의 측정 부위 모두 남자가 여자에 비해 땀 분비량이 높게 측정되었다. 아래 팔에서는 나이가 증가함에 따라 땀 분비량이 증가하였고, 그 외 부위에서는 나이와 연관성이 관찰되지 않았다. BMI는 몸쪽 다리와 먼 쪽 다리에서 양의 상관관계를 보였다. 각 부위에서의 회귀식은 다음과 같다 [b₀, 절편; b₁, Ln (나이); b₂, 성별(여성); b₃, Ln (BMI) : Ln (아래 팔); b₀, -2.93; b₁, 0.62; b₂, -0.52; b₃, 0.84; Ln (몸쪽 다리); b₀, -2.39; b₂, -0.68; b₃, 0.84; Ln (먼쪽 다리); b₀, -3.30; b₂, -0.84; b₃, 1.07; Ln (발); b₀, -0.94; b₂, -0.64]. 측정 부위에 따른 2.5, 5, 10, 90, 95, 97.5 percentile 값은 Table 2에 정리하였다.

2. 심장미주 기능

HRdb와 E:I ratio는 나이가 증가함에 따라 감소하였고, 여성이 남성에 비해 낮게 나타났다. VR은 나이에만 음의 상관관계를 보였으며, 세 변수 모두 BMI와는 상관관계가 없었다. 각각의 회귀식은 다음과 같다[b₀, 절편; b₁, Ln (나이); b₂, 성별(여성) : HRdb; b₀, 62.71; b₁, -12.02; b₂, -2.22 (Fig. 1); Ln (E:I ratio); b₀, 0.88; b₁, -0.16; b₂, -0.04 (Fig. 2); Ln (VR); b₀, 1.38; b₁, -0.22 (Fig. 3)]. 각 검사의 나이, 성별에 따른 2.5, 5, 10, 90, 95, 97.5 percentile 값은 Table 3-5에 정리하였다.

고 찰

181명을 대상으로 하였던 이전 국내 단일기관 연구와 비교할 때,⁶ 300명을 대상으로 진행한 본 연구결과는 동일한 경향을 나타내었다. 성별에 따른 차이는 VR을 제외한 모든 검사에서 뚜렷하게 관찰되었으며, 나이에 따른 자율신경 기능의 감소는 심장미주 기능 검사에서는 나타났으나 땀 분비량에서는 관찰되지 않았다.

기존 Mayo clinic에서 발표하였던 연구에서는 QSART 검사의 정상치가 제시된 적이 있다.² 그러나 실제 Mayo clinic을 제외한 대부분의 병원에서는 QSART 원리를 이용하여 상업화한 QSWEAT 기계를 사용하기 때문에 이를 이용할 수 없어 제조사에서 제공하는 정상치를 사용해야 했다. 이후 Mayo clinic에서 QSWEAT가 QSART와 비교적 잘 상응하는 것으로 발표한 바 있으나 해당 논문에서도 QSWEAT 검사의 정상치를 제시하지는 않았다.³ Novak이 발표한 정량적 자율신경 검사에 대한 논문에서는 QSWEAT 검사의 연령군에 따른 정상치를 제시한 바 있으나 구체적인 통계

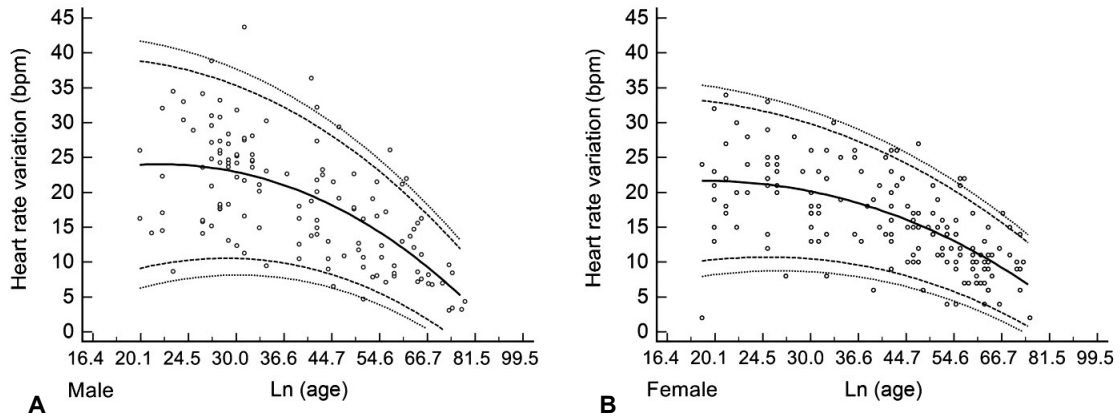


Figure 1. Heart rate variation to deep breathing as a function of age. Lines show 2.5th, 5th, 95th, and 97.5th percentiles. (A) Male. (B) Female.

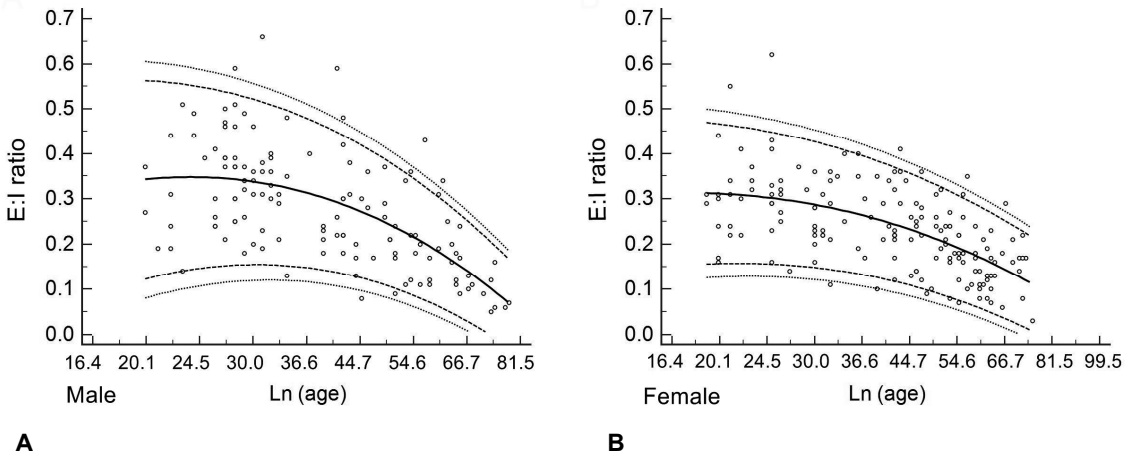


Figure 2. E:I ratio as a function of age. Lines show 2.5th, 5th, 95th, and 97.5th percentiles. (A) Male. (B) Female. E:I ratio, expiratory:inspiratory ratio.

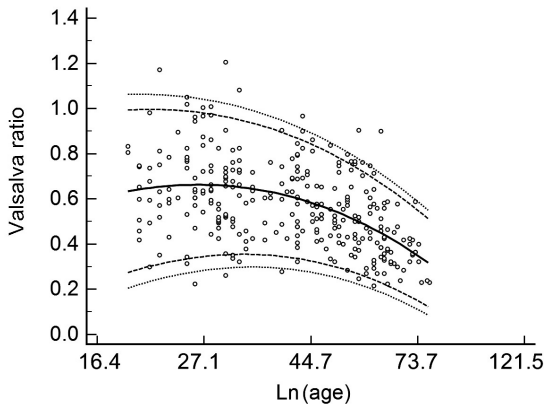


Figure 3. Valsalva ratio as a function of age. Lines show 2.5th, 5th, 95th, and 97.5th percentiles.

방법이나 percentile에 대한 기술이 되어 있지 않았다.⁸ 따라서 본 연구는 QSWEAT를 이용한 땀 분비량의 정상치를 통계적 방법을 이용하여 제시하는 데에 의의가 있다.

이전 보고에서 관찰되었던 나이에 따른 땀 분비량의 감소는 관찰되지 않았다.² 그런데 흥미로운 점은 Mayo QSART에서 아래 팔에서는 나이에 따른 감소가 없었는데, 본 연구에서는 아래 팔에서 나이에 따라 땀 분비량이 오히려 증가하였다는 점이다. 또한 중국인을 대상으로 한 연구에서는 발 부위에서만 나이에 따른 감소 추세가 관찰되어⁴ 검사 부위에 따라 나이가 미치는 영향이 다양하게 나타남을 관찰할 수 있다.

HRdb와 VR의 percentile 값을 직접 통계적으로 비교하기는 어려우나 VR의 2.5, 5 percentile 값이 Mayo clinic 연구와

Table 3. Heart rate difference to deep breathing by age groups and sex

Percentile	19-29 years	30-39 years	40-49 years	50-59 years	Above 60 years
Male					
2.5th	10.83	8.01	5.51	3.39	1.68
5th	12.72	9.69	6.99	4.63	2.66
10th	15.03	11.78	8.85	6.24	3.99
90th	35.08	30.48	26.12	22.01	18.18
95th	38.42	33.63	29.09	24.80	20.77
97.5th	41.40	36.46	31.77	27.32	23.13
Female					
2.5th	9.15	7.55	5.96	4.37	2.78
5th	11.24	9.40	7.56	5.72	3.88
10th	13.65	11.52	9.39	7.27	5.14
90th	30.67	26.51	22.36	18.21	14.06
95th	33.08	28.64	24.20	19.76	15.32
97.5th	35.17	30.48	25.79	21.10	16.42

Table 4. E:I ratio by age groups and sex

Percentile	19-29 years	30-39 years	40-49 years	50-59 years	Above 60 years
Male					
2.5th	1.17	1.13	1.09	1.05	1.01
5th	1.20	1.16	1.11	1.07	1.03
10th	1.25	1.19	1.14	1.10	1.06
90th	1.68	1.57	1.47	1.38	1.31
95th	1.78	1.64	1.53	1.43	1.35
97.5th	1.87	1.72	1.59	1.49	1.39
Female					
2.5th	1.16	1.13	1.10	1.07	1.05
5th	1.19	1.15	1.12	1.09	1.06
10th	1.22	1.18	1.15	1.11	1.08
90th	1.56	1.46	1.39	1.32	1.26
95th	1.63	1.52	1.43	1.36	1.29
97.5th	1.70	1.58	1.48	1.40	1.33

E:I ratio, expiratory:inspiratory ratio.

Table 5. Valsalva ratio by age groups

Percentile	19-29 years	30-39 years	40-49 years	50-59 years	Above 60 years
2.5th	1.41	1.35	1.30	1.26	1.21
5th	1.48	1.41	1.36	1.30	1.25
10th	1.56	1.49	1.42	1.36	1.31
90th	2.61	2.37	2.18	2.01	1.87
95th	2.87	2.59	2.35	2.16	1.99
97.5th	3.15	2.80	2.53	2.30	2.11

큰 차이는 보이지 않는 데 비해, HRdb는 특히 연령군이 높을수록 기존 값과 많은 차이를 보이고 있었다. 또한 대부분의 검사들의 정상치가 기존 값보다 낮은 경향을 보이고 있기 때문에 본 한국인 정상치를 사용하게 될 경우 검사의 위양성률을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

BMI는 QSWEAT 검사 일부를 제외하고는 뚜렷한 연관성을 보이지 않았기 때문에 자율신경 검사의 해석에 있어 크게 고려할 요소는 아니라 판단된다. 하지만 본 연구 대상자가 비만인은 거의 없이 비교적 균등한 범위의 BMI를 보였는데, 심장미주 기능이 과체중이나 비만일 경우 감소한다는 기존 보고가 있으므로⁹ 해석에 주의를 요한다.

결론

자율신경 질환에 대한 관심이 높아지면서 자율신경 검사를 시행하는 병원도 점차 늘어나고 있다. 그러나 그동안 서구인들을 대상으로 한 연구에서 얻어진 정상치를 사용하면서 실제 임상과의 괴리로 인해 해석에 어려움이 있었다. 본 연구를 통해 환자 진료뿐 아니라 자율신경 질환의 연구에도 도움이 될 것이라 기대한다.

REFERENCES

1. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol* 2013;9:1-8.
2. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O' Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle and Nerve* 1997;20:1561-1568.
3. Sletten DM, Weigand SD, Low PA. Relationship of Q-sweat to quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) volumes. *Muscle and Nerve* 2010;41:240-246.
4. Chen SF, Chang YT, Lu CH, Huang CR, Tsai NW, Chang CC, et al. Sweat output measurement of the post-ganglion sudomotor response by Q-sweat test: a normative database of Chinese individuals. *BMC Neurosci* 2012;13:62.
5. Goldstein IB, Shapiro D. The cardiovascular response to postural change as a function of race. *Biol Psychol* 1995;39:173-186.
6. Jeong H, Park KJ, Kang H, Choi NC, Kwon OY, Lim B. Effects of age, sex, and body mass index on sudomotor and cardiovagal functions in a healthy Korean population. *Neurol Asia* 2016;21:255-260.
7. Park KJ, Lee H, Kim HA, Kang SY, Kim BJ, Nam TS, et al. Guidelines for autonomic function test. *J Pain Auton Disord* 2013;2:55-65.
8. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp* 2011;(53). pii: 2502.
9. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-131.