요실금 환자에서 심박동수 변이 (Heart Rate Variability)의 분석: 예비조사

아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서경식 · 최종보 · 허용선 · 안병철 · 김성룡 · 김영수

A Pilot Study of HRV (Heart Rate Variability) in Patient with Urinary Incontinence

Kyeong Sik Seo, Jong Bo Choi, Yong Seon Heo, Byung Chul Ahn,
Seong Ryong Kim and Young Soo Kim

From the Department of Urology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To compare autonomic dysfunction in patients with urge urinary incontinence (UUI), patients with stress urinary incontinence (SUI) and normal group, we measured and analyzed heart rate variability to compare among the three groups.

Materials and Methods: We studied heart rate variability (HRV) in 30 patients with UUI (mean age, 47.7 ± 10.0 years old), 40 patients with SUI (mean age, 47.6 ± 8.7 years old), 120 healthy controls (mean age 45.2 ± 6.9 years old). The parameters of HRV of the three groups were compared.

Results: There was no difference in uroflowmetry and heart rate among the three groups. In time domain, square root of the mean squared difference of successive N-N interval (RMSSD) in UUI was higher than that of the others, and standard deviation of N-N interval (SDNN) showed no difference. In frequency domain, low frequency (LF) in UUI, an indicator of cardiac sympathetic tone, was higher than that of the others. Very low frequency (VLF), LF, low-frequency/high-frequency ratio (LF/HF ratio) didn't show difference.

Conclusion: All parameters of HRV analysis in UUI were not same as those of SUI and controls. The increase in RMSSD and HF means that there could be imbalance in autonomic nervous system and it could be the cause of detrusor overactivity in UUI. (J. Korean Continence Society 2005;9:130-134)

Key Words: Heart rate variability, Urinary incontinence, Autonomic nervous system

서 론

국제요실금학회 (ICS)에서는 요실금을 모든 불수의적인

교신저자 : 최종보, 아주대학교병원 비뇨기과
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 ☎ 442-721
Tel: 031-219-5273, Fax: 031-219-5276
E-mail: urochoi@ajou.ac.kr

요의 노출로 정의하였다 (1). 요실금의 종류와 원인도 다양한데, 복합성요실금은 힘을 주거나 운동 중 또는 재채기와 기침 시의 불수의적인 요누출을 의미하며, 방광경부와 요도를 지지하는 근육이 약화되어 나타난다 (2). 반면에 절박성요실금은 요절박과 동반하여 또는 요절박이 선행된 직후에 불수의적인 요누출을 호소하는 것이다 (1). 이는 과민성 방광과 함께 방광 자체 또는 신경학적 이상으로 생기는 것으로 생각되고 있으나, 아직 그 발생 기전이 정확하게 밝혀

지지는 않았다 (3,4).

구조적으로 방광과 요도는 주로 평활근과 결합조직으로 구성되어 있다 (5). 중추신경계에서 하부요로로 내려오는 신경은 3가지로 되어 있는데 부교감신경과 교감신경의 자율신경 및 체신경으로 되어 있다 (5-7). 이 중 자율신경은 방광기능의 조화와 조절에 중요하다. 따라서 자율신경계의 이상이 생기면 배뇨기능에 영향을 줄 수 있다.

심박동수 변이 (heart rate variability, HRV)는 자율신경계의 변화를 측정할 수 있는 검사로 심혈관계 질환, 당뇨병, 과민성 대장증후군 등 여러 질환에서 자율신경계의 이상을 측정하는 데 사용하고 있다.

절박성요실금이 자율신경계의 변화에 이차적으로 발생할 수 있는가를 알기 위해 복잡성요실금 환자와 정상군을 대조군으로 하여 각각의 군에서 심전도를 측정하여 심박변이 지수 (HRV parameters)를 비교하였다.

대상 및 방법

본원 비뇨기과로 내원했던 40명의 복잡성요실금 환자와 30명의 절박성요실금 환자를 대상으로 하였고, 본원 건강 의학 센터에서 시행한 건강 검진에서 건강하고 요실금이 없는 성인 여성 120명을 대조군으로 하였다. 평균연령은 각각 47.6, 47.7, 45.2세였다. 요실금 환자와 대조군 모두 일반 혈액검사, 혈액화학검사, 일반노검사, 요류검사가 시행되었다. 모든 여성에서 임상적으로 탈수를 의심할 소견은 없었고, 자율신경계에 영향을 미치는 신경학적 질환, 관상동맥

질환, 부정맥, 당뇨병, 심부전의 과거력은 없었다. 검사 전에 커피, 차, 담배 등의 음식과 베타 차단제, 베타 항진제, 안지오텐신 전환 효소억제제, 칼슘 통로 길항제 등의 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 약물을 금하였다. 검사 전에 초음파를 통하여 방광이 100 cc 이상 차있는 상태임을 확인하였다.

심전도는 조용하고 분리된 공간에서 30분간 안정한 후에 5분 동안 앉은 자세로 측정하였고, 측정된 심전도는 Medicores 분석기 (SA-3000P[®], Medicores Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 분석하였으며, 세 군의 심박수, time domain 지표, frequency domain 지표를 비교하였다. Time domain 지표로는 standard deviation of N-N interval (SDNN), square root of the mean squared difference of successive N-N interval (RMSSD) 을, frequency domain 지표로는 total power (TP), very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF), low-frequency/high-frequency ratio (LF/HF ratio)를 비교하였다. 통계학적 검증은 SPSS for Windows, version 11.0 통계프로그램을 이용하여 One-Way ANOVA를 시행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

모든 요실금 환자와 대조군에서 일반혈액검사, 혈액화학검사, 일반요검사는 모두 정상이었으며 요로감염은 없었다. 요속검사, 나이 그리고 심박동수에서도 세 군 간의 차이를

Table 1. The results of parameters of HRV among groups (mean standard deviation)

	Patients with UII	Patients with SUI	Controls	p-value
HR (bpm)	73.3±9.5	73.0±9.6	70.3±9.7	0.166
Time domain analysis				
SDNN (msec)	39.3±24.1	32.9±14.1	36.6±14.5	0.241
RMSSD (MSEC)	239.5±798.1	26.1±13.3	30.5±17.1	0.004
Frequency domain analysis				
TP (MSEC ²)	1,343.5±1,666.8	972.1±900.1	1,070.4±849.4	0.305
VLF (MSEC ²)	784.8±1225.5	594.8±650.9	556.7±487.9	0.280
LF (MSEC ²)	462.8±619.2	199.6±180.5	243.2±199.2	0.001
HF (MSEC ²)	237.2±258.4	177.7±136.3	270.5±336.6	0.225
LF/HF ratio	2.7±3.0	1.6±1.2	1.6±2.0	0.052

UII: urge urinary incontinence, SUI: stress urinary incontinence, SDNN: the standard deviation of the N-N interval, RMSSD: square root of the mean squared difference of successive N-N intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, LF/HF ratio: low-frequency/high-frequency ratio.

Figure 1. Mean values of frequency domain analysis in patients with urge urinary incontinence, stress incontinence and healthy controls. *: $p < 0.05$ by One-Way ANOVA, UUI: urge urinary incontinence, SUI: stress urinary incontinence, SDNN: standard deviation of N-N interval, RMSSD: square root of the mean squared difference of successive N-N interval.

보이지 않았다. 세 군에서 심박변이치를 비교하였다 (Table 1). 심박동수 변이의 time domain 지표 분석에서 SDNN은 차이가 없었으나, 절박성요실금 환자에서 RMSSD이 복잡성요실금 환자나 대조군보다 의미 있게 높았다 ($p=0.004$). Frequency domain 지표 분석에서는 TP, VLF, LF, LF/HF ratio는 차이가 없었으나, 절박성요실금 환자에서 LF가 의미 있게 증가하였다 (Figure 1, 2) ($p=0.001$).

고 찰

요실금은 증상, 요역동학 검사 등으로 여러 가지로 나눌 수 있다. (3) 그 중 복잡성요실금이 가장 흔하여 50% 정도를 차지하고, 복잡성 요실금이 약 30~40%, 절박성 요실금이 약 10~20%를 차지한다 (8). 이 중 절박성 요실금은 방광자체나 신경학적 이상으로 인해 발생하는 것으로 되어 있다.

정상적으로 하부요로는 부교감, 교감, 그리고 체신경계통으로 이루어진 세 가지의 말초신경에 의해 지배된다. 골반 부교감신경은 천수 (S2-4)로부터 나와 방광을 수축시키고 요도를 이완시키는 작용을 하며, 교감신경은 흉요추 (T11-L2)로부터 나와 방광을 이완시키고 방광기저부와 요도를 수축시키는 역할을 한다. 체신경은 천수 (S2-4)로부터 나오는 음부신경 (pudendal nerve)을 통하여 전달되며 외요도괄약근을 지배하게 된다. 이런 자율신경계와 체신경은 방광의 요저정과 배출의 기본적인 기능에 관여하고, 이 중 자율신경계는 방광기능의 조절과 조화에 중요한 역할을 한다 (6).

Figure 2. Mean values of frequency domain analysis in patients with urge urinary incontinence, stress incontinence and healthy controls. *: $p < 0.05$ by One-Way ANOVA, UUI: urge urinary incontinence, SUI: stress urinary incontinence, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, L/H ratio: low-frequency/high-frequency ratio.

골반, 하복 그리고 음부신경에 존재하는 구심성 신경은 하부요로계로부터의 정보를 요, 천수로 보내게 된다 (6,7). 골반의 구심성 신경은 방광의 용적과 방광의 수축 진폭을 측정하며, 유수축삭을 가진 A δ 및 무수신경 C 섬유로 이루어진다. 정상적인 배뇨는 방광의 팽창에 반응하는 유수축삭을 가진 A δ 신경섬유에 의해 이루어진다. 신경학적인 이상, 염증상태 차가운 자극이 있을 때는 C 신경섬유에 의해 절박성 요실금이나 방광통이 일어난다 (6,9).

요실금과 관련된 방광 과민성의 원인은 신경인성, 또는 근인성이라고 생각한다 (4,10,11). 신경인성 기전은 배뇨반사가 비정상적으로 활성화되었을 때 방광의 불안정 수축이 생긴다는 것이다 (4). 하부요로에 소변을 저장하고 주기적으로 배출하는 것은 뇌, 척추와 말초신경절에 있는 신경회로에 의해 지배를 받는다. 이때, 중추신경계와 말초신경계의 다양한 신경 변화에 의해 하부요로의 신경학적 조절 기전에 이상이 생기면 과민성 방광과 요실금이 발생한다. 다른 기전인, 근인성 기전은 방광벽의 평활근에 의해 방광의 과민성이 생긴다는 것이다 (11). 방광은 저장기에 규칙적으로 활동하는데, 방광 벽에 의해 생기는 이런 활동성을 자율활동 (autonomous activity)이라 하고, 이것이 방광벽의 국소적 팽창과 수축에 관여하게 된다.

신경인성 원인과 근인성 원인은 서로 연관되어 있고 상호 보완적인 관계이므로 분리해서 설명하기는 어렵다. 이런 과민성 방광의 원인은 중추 혹은 말초의 억제 기전이

소실되는 경우, 하부요로부터 구심성 자극이 증가하는 경우, 중추의 억제기전에 저항하는 방광 반사경로의 출현 그리고 배뇨반사경로에 흥분성 자극이 증가되는 경우로 나눌 수 있다 (4,10).

과민성 방광의 병태생리를 설명하기 위해 다양한 모델이 사용되고 있는데, 척수손상, 하부요로 폐쇄, 탈신경화, 파킨슨병, 간질성 방광염, 당뇨, 다발성 경화증, 노화 등이 제시되고 있다. 이들의 공통된 특징은 평활근의 변화가 장기적으로 신경의 변화를 유발할 수 있다는 것이고, 최근에는 성장인자들이 배뇨 장애와 관련하여 신경 경로 적응력에 장기적으로 영향을 준다고 생각되고 있다 (6). 신경전달물질, prostaglandins, 그리고 다양한 성장인자들에 의해 근육과 요상피의 양방향 정보교환이 이루어진다. 신경, 평활근 그리고 상피의 장애가 과민성 방광과 절박성요실금을 유발한다 (12).

이 같은 관점에서 자율신경계의 이상이 방광의 감각이상과 절박뇨에 영향을 주고, 절박성요실금을 유발할 수 있다는 생각이 제기되었다. Blanc 등 (13)은 복잡성요실금, 절박성요실금, 배뇨근불안정 환자와 복잡성요실금 환자에서 24 시간 활동성 심전도를 측정하고 심박변화지수를 비교하였다. 그 결과 복잡성요실금, 절박성요실금 그리고 배뇨근불안정 환자에서 전반적인 자율신경계 활동도가 감소되었다고 보고하였다. 그래서 자율신경계 활동도의 불균형이 절박성요실금 환자에서 방광의 과민성과 요절박의 원인이 될 수 있다고 하였다.

HRV는 심장박동수의 변화에 부교감신경과 교감신경이 작용하기 때문에, 심장박동수의 변화로 자율신경의 기능을 측정하는데 사용되었다 (14,15). HRV는 심장의 기능을 조절하는 부교감신경계와 교감신경계의 조화를 정량적으로 분석할 수 있는 비침습적이고 유용한 방법이다 (15,16). 심박동수 변이에 관한 연구는 심근경색, 심부전, 부정맥, 실신 등과 같은 심혈관계 질환과 당뇨병성 자율신경계부전, 과민성대장증후군, 파킨슨병, 다발성 경화증, 기립성 저혈압 등의 여러 신경학적 질환에서 심박동수 변이로 자율신경계의 변화를 측정한 연구가 보고되었다 (17).

HRV의 인자는 time domain method와 frequency domain method를 이용하여 측정하고, 이 중에서 자율신경계의 활성도를 잘 반영하는 인자는 frequency domain 지표인 LF, HF, LF/HF ratio이다. LF (0.04~0.15 Hz)는 교감신경과 부교감신경의 활성도를 동시에 반영하나, 주로 교감신경의 활성도를 반영하는 지표로 이 수치만으로 교감신경의 활성도를 보는 데는 제한이 따른다 (18,19). HF (0.15~0.40 Hz)는

주로 부교감신경의 활성도를 표현한다. LF/HF ratio는 자율신경계의 균형을 표현하는 지표로 이 수치가 높다는 것은 전체적으로 교감신경의 기능이 더 우세함을 의미한다 (15,16).

Elsenbruch 등이 과민성대장증후군 환자를 변비가 주증상인 군과 설사가 주증상인 군으로 나누어 심박변이도를 측정한 결과 설사가 주증상인 군에서는 LF가 증가되었고 변비가 주증상인 군에서는 HF가 증가되어 있었다고 보고하였다 (19). 이러한 결과는 내장평활근의 운동력이 증가되어 있는 설사가 주증상인 과민성대장증후군 환자에서 교감신경의 활성도가 증가되어 있다는 것을 의미하며, 이는 방광 배뇨근의 불수의적 수축으로 발생하는 요절박과 같은 기전이라고 생각할 수 있다. 이 연구에서 저자들은 HRV 지표들로 절박성요실금 환자에서 자율신경계의 기능을 알아보려 하였고, 절박성요실금 환자에서 복잡성요실금 환자나 정상인과 비교하여 LF가 증가되어 있는 것을 발견하였으며, 이는 절박성 요실금 환자에서 교감신경계가 항진되어 있음을 시사하는 것이라고 할 수 있다. 결론적으로 이러한 차이는 절박성 요실금 환자에서 자율신경계의 부조화가 있을 가능성을 시사하며, 자율신경계의 변화가 절박성 요실금의 한 인자가 될 수 있을 것으로 추론할 수 있을 것이다.

결 론

이 예비 조사에서 절박성요실금 환자에서 HRV의 LF 수치가 증가되어 있었는데, 이는 정상군이나 복잡성요실금 환자군보다 절박성요실금 환자에서 자율신경계의 전반적인 불균형이 존재함을 간접적으로 시사하는 것이라고 할 수 있다. 기존에 발표되었던 다른 연구들과 비교 분석하여 보면 교감신경의 활성도 증가가 배뇨근의 불안정한 수축을 유발하여 요절박 증상을 유발하는 것으로 생각하나 이에 대한 기초적인 연구가 뒷받침되어야 보다 정확한 이론이 정립될 수 있을 것이다. 결론적으로 더 많은 연구가 있어야겠지만 교감신경계의 이상이 절박성 요실금이 발생하는 하나의 원인으로 생각할 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. Urology 2003;61:37-49
- 2) 대한배뇨장애 및 요실금학회, 배뇨장애와 요실금, 제1판, 서울:

- 일조각, 2003;124-32
- 3) Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology* 1997;50(suppl 6A):25-32
- 4) de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(suppl 6A):36-52
- 5) Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approach to stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2004;172:27-33
- 6) Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Rev Urol* 2003;5:3-10
- 7) Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997;4:111-25
- 8) Contreas-Ortiz O. Stress urinary incontinence in the gynecological practice. *Int J Gynecol Obstet* 2004;86(suppl 1):6-16
- 9) Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002;4(suppl 4):7-18
- 10) 대한배뇨장애 및 요실금학회, 배뇨장애와 요실금, 제1판, 서울: 일조각, 2003;249-58
- 11) Gillespie JJ. The autonomous bladder: a view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. *BJU Int* 2004;93:478-83
- 12) Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002;4(suppl 4):7-18
- 13) Blanc F, Pichot V, Roche F, Barthelemy JC, Tostain J. Activity of the autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence. *Prog Urol* 2001;11:492-7
- 14) Kamath MV, Fallan EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21:245-311
- 15) Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossmann P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34: 623-48
- 16) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92
- 17) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65
- 18) Heseltine D, Potter JF, Hartley G, Macdonald IA, James OF. Blood pressure, heart rate and neuroendocrine responses to high carbohydrate and a high fat meal in healthy young subjects. *Clin Sci* 1990;79:517-22
- 19) Elsenbruch S, Orr WC. Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses. *Am J Gastroenterol* 2001;96:460-6