

아토피피부염의 중증도와 심박변이도의 상관성 연구

유승민* · 유승연** · 김민희* · 윤영희* · 최인화*
*경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실
**경희대학교 학과간협동과정 한방인체정보의학과

The Correlation between Atopic Dermatitis Severity and Heart Rate Variability

Seung-Min Yu · Seung-Yeon Yoo** · Min-Hee Kim* · Young-Hee Yun* · In-Hwa Choi**

Background : There are findings indicating that the autonomic nervous system (ANS) is affected negatively in atopic dermatitis (AD). Heart rate variability (HRV) is a tool to examine ANS. But, studies investigation the relationship between AD and HRV is rare.

Objective : The aim of this study was to investigate the correlation between atopic dermatitis severity and HRV and to find out the role of ANS in AD.

Methods : Retrospective chart review was performed. The Severity Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) index and HRV parameter was investigated and analyzed.

Results : There were 55 patients (25males and 30 females) who met the criteria. Objective SCORAD had significant positive correlation with HRT and Subjective SCORAD had significant negative correlation with SDNN, TP and VLF. Intensity item of SCORAD index had negative correlation with most HRV parameters, but TP, LF and LF/HF ratio had significant positive correlation with dryness.

Conclusion : This study supports the concept that atopic dermatitis is a stress-responsive disorder and involves autonomic nervous system dysfunction.

Key words : Atopic dermatitis, Heart rate variability, Autoimmune nervous system

서론

아토피피부염은 만성 재발성 질환으로 유전적 요인, 환경적 요인, 면역학적 요인, 피부장벽기능 이상 등 여러 가지 원인에 의해 발생한다고 추정되고 있으나 정확한 원인은 밝혀져 있지 않다. 최근 연구에 따르면 자율신경계의 이상 또한 아토피피부염에 영향을

교신저자 : 최인화, 서울시 강동구 상일동
강동경희대학교병원 한방안이비인후피부과
(Tel : 02-440-6235, Fax : 02-440-7143,
E-mail : inhwajun@hanmail.net)
• 접수 2011/11/09 • 수정 2011/12/02 • 채택 2011/12/09

미치는 원인이라는 보고가 있으며, 아토피피부염의 가려움증과 스트레스가 연관되어 있다고 밝혀지고 있다.^{1,2)}

자율신경계를 평가하는 도구로는 HRV (Heart Rate Variability, 심박변이도)가 있다. 심유근육통, 과민성 장증후군 등의 여러 만성질환^{3,4)}이나 우울, 불안 등의 각종 정신질환^{5,6)}에 있어서 환자들의 HRV가 대체로 저하되어 있으며, 해당 질환과 동반된 우울증상으로 삶의 질이 저하되는 양상을 보인다고 보고되었다. 또한, 알레르기비염과 천식^{7,8)}등의 알레르기 질환자들의 HRV는 부교감신경이 우위를 가지는 질환적 특징을 확인해 주었고, 건선 등의 피부질환에 관해서는 높은 HRT(Heart rate, 심박수)가 보고되어 피부의 염증상태와 연관된 것으로 추정된다고 보고되어 있다⁹⁾.

아토피피부염은 상기 질환들처럼 만성 재발성 질환이며 알레르기성 질환이라는 특징을 가지므로 HRV와의 상관성을 밝히는 연구가 필요하다고 사료된다. 지금까지 이루어져 온 아토피피부염과 HRV 간의 관계를 밝힌 연구로는 소파 스트레스 자극 전후의 HRV의 변화를 살핀 연구가 있다^{10,11)}. 그러나 아토피피부염 환자에 있어서 중증도와 HRV간의 상관관계를 밝힌 연구는 없다.

이에 본 연구에서는 중등증 및 중증의 아토피피부염 환자들을 대상으로 HRV 검사를 시행하여 자율신경계의 상태를 평가하고, Severity Scoring Atopic Dermatitis(SCORAD) score로 평가한 아토피피부염의 중증도와 HRV의 상관관계를 살펴보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2009년 11월 1일부터 2011년 5월 31일까지 경희대학교 강동경희대병원 한방피부과에 내원하였던 환자 중 다음 기준을 만족하는지를 평가하여 선정기준에

부합되는 환자의 성별, 연령 등의 기본 인적사항을 기재하고 후향적 차트리뷰를 실시하였다.

1) 선정기준

- ① Hanifin과 Rajka¹²⁾의 진단 기준에 부합하는 자
- ② Objective SCORAD score > 15 이상인 중등도 이상¹³⁾의 아토피피부염 환자
- ③ 만 12세 이상으로 검사에 대한 동의가 있고 HRV 검사가 실시된 자

2. 방법

1) 심박변이도 분석

심박변이도 측정당시 피검자는 안정 후 금속 부착물을 제거한 뒤, 양쪽 손목과 왼쪽 발목에 클립을 채우고 5분간 누운 상태에서 SA-3000P(MEDICORE, Korea)를 이용하여 측정, 심박변이도 지표를 추출하였다.

2) 아토피피부염 중증도 평가

HRV검사를 시행할 당시의 SCORAD score를 평가하였다.

3) 분석내용

연령과 HRV의 상관관계 및 성별 간 HRV의 차이를 분석한 후, Objective SCORAD score에 따라 대상자를 중등증(> 15, ≤40) 중증(> 40)으로 분류하여 각각의 SCORAD score의 평균과 표준편차를 구하고 그룹간의 HRV를 비교하였다. HRV의 세부항목과 Objective SCORAD score, Subjective SCORAD score 각각과의 상관관계를 조사하였다. HRV의 세부항목과 SCORAD score의 증상 정도에 대한 세부항목 각각과의 상관관계를 조사하였다.

4) 통계분석

SPSS 12.0 program을 이용하였다. 성별 간의

HRV 결과 비교 및 중등증과 중증 그룹간의 HRV의 결과 비교에는 Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 연령과 HRV 간의 상관성, 피부상태와 관련된 SCORAD score 및 각 세부항목과 HRV 간의 상관성은 Pearson 상관계수를 이용하여 알아보았다. 모든 통계결과는 p-value가 0.05미만인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

연구 결과

1. 대상자의 임상적 특징

총 55명(남자 25명, 여자 30명)의 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 나이는 14세에서 46세 사이였으며 평균연령은 24.44±8.05였다. 환자들의 중증도 분포는 Table 1과 같다.

Table 1. Objective SCORAD, Subjective SCORAD according to Atopic Dermatitis Severity

	Total(n=55)	Moderate(n=37)	Severe(n=18)
Objective SCORAD score(0-83)	33.23±12.51	26.05±6.66	47.98±7.82
Subjective SCORAD score(0-20)	11.53±3.89	10.51±3.37	13.61±4.15
Pruritus(0-10)	6.45±2.23	5.84±1.97	7.72±2.24
Loss of Sleep(0-10)	5.07±2.43	4.68±2.26	5.89±2.61

SCORAD: Severity Scoring Atopic Dermatitis score

Table 2. The Correlation between HRV Parameter and Age

	HRT	SDNN	RMSSD	TP	VLF	LF	HF	LF/HF ratio
Age	-0.112	-0.181	-0.249	-0.082	-0.051	-0.013	-0.199	0.146
P value	0.418	0.186	0.066	0.550	0.711	0.923	0.145	0.286

SCORAD: Severity Scoring Atopic Dermatitis score; HRT, heart rate; SDANN, standard deviation of the 5-minute mean R-R intervals; RMSSD, root mean square successive difference; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

† p-value <0.05, †† p-value <0.01

Table 3. Comparison of Heart Rate Variability Parameter according to Gender

	Total(n=55)	Male(n=25)	Female(n=30)	p-value
HRT	72.96	72.80	73.10	0.457
SDNN	45.24	50.17	41.12	0.029 †
RMSSD	38.77	40.80	37.09	0.532
TP (msec ²)	1753.40	2302.51	1295.80	0.029 †
VLF (msec ²)	812.80	1102.79	571.15	0.048 †
LF (msec ²)	517.44	750.93	322.86	0.032 †
HF (msec ²)	422.82	448.87	401.12	0.879
LF/HF ratio	1.75	2.50	1.12	0.012 †

HRT, heart rate; SDANN, standard deviation of the 5-minute mean R-R intervals;

RMSSD, root mean square successive difference; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

† p-value <0.05, †† p-value <0.01

Table 4. Comparison of Heart Rate Variability Parameter according to Atopic Dermatitis Severity

	Total(n=55)	Moderate(n=37)	Severe(n=18)	p-value
HRT	72.96	70.54	77.94	0.034 †
SDNN	45.24	46.15	43.36	0.441
RMSSD	38.77	40.46	35.31	0.173
TP (msec ²)	1753.40	1828.90	1598.19	0.473
VLF (msec ²)	812.80	871.94	691.24	0.441
LF (msec ²)	517.44	506.87	539.17	0.370
HF (msec ²)	422.82	450.04	366.89	0.223
LF/HF ratio	1.75	1.41	2.43	0.872

HRT, heart rate; SDANN, standard deviation of the 5-minute mean R-R intervals;

RMSSD, root mean square successive difference; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

† p-value <0.05, †† p-value <0.01

Table 5. The Correlation between HRV Parameter and SCORAD Score

	Objective SCORAD			Subjective SCORAD		
	Extent	Intensity	Score	Pruritus	Sleep disturbance	Score
HRT	0.129	0.483 ††	0.447 ††	0.130	0.264	0.239
P value	0.347	0.000	0.001	0.343	0.052	0.079
SDNN	-0.24	-0.170	-0.152	-0.340 †	-0.413 †	-0.452 ††
P value	0.859	0.214	0.269	0.011	0.002	0.001
RMSSD	0.059	-0.192	-0.147	-0.175	-0.150	-0.193
P value	0.669	0.161	0.283	0.202	0.275	0.157
TP	-0.056	-0.120	-0.117	-0.160	-0.355 ††	-0.313 †
P value	0.687	0.383	0.394	0.242	0.008	0.020
VLF	-0.113	-0.151	-0.159	-0.140	-0.329 †	-0.285 †
P value	0.412	0.273	0.248	0.308	0.014	0.035
LF	0.014	0.013	0.015	-0.066	-0.252	-0.195
P value	0.918	0.922	0.912	0.634	0.064	0.155
HF	0.048	-0.131	-0.099	-0.200	-0.197	-0.238
P value	0.729	0.340	0.472	0.143	0.148	0.081
LF/HF ratio	0.148	0.109	0.132	-0.058	0.042	-0.007
P value	0.282	0.429	0.336	0.675	0.762	0.959

SCORAD: Severity Scoring Atopic Dermatitis score; HRT, heart rate; SDANN, standard deviation of the 5-minute mean R-R intervals; RMSSD, root mean square successive difference; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

† p-value <0.05, †† p-value <0.01

2. 연령 및 성별과 HRV 결과

연령과 HRV 지표는 대체로 음의 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의한 결과를 나타내지는 않았다 (Table 2). 성별 간의 비교에서는 남자의 여자보다 대체로 높은 HRV 수치를 나타내었다 (Table 3).

3. 아토피피부염의 중증도와 HRV 결과

환자들의 질병의 중증도에 따라 중등증군과 중증군으로 구분하여 HRV의 차이를 비교한바 HRT는 중증군이 중등증군에 비하여 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (Table 4).

4. HRV와 SCORAD score

HRV와 SCORAD의 상관관계는 Table 5, 6과 같

다. HRT는 Objective SCORAD와 유의한 양의 상관관계를 보였으며 SCORAD의 세부항목 중 홍반, 부종/구진, 삼출/가피, 찰상, 태선화와 유의한 양의 상관관계를 보였다. Standard deviation of beat-to-beat intervals(SDNN), Total power(TP), Very low frequency(VLF)는 Subjective SCORAD와 유의한 음의 상관관계를 보였으며 SCORAD의 세부항목 중 홍반, 건조, 찰상과 각각 유의한 상관관계를 보였다. Low frequency(LF), LF/HF ratio는 SCORAD의 세부항목 중 건조와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

고 찰

스트레스는 아토피피부염을 악화시키는 주요인자이고 자율신경계는 인체에서 스트레스에 반응하는 주요

Table 6. The Correlation between HRV Parameter and Items of SCORAD Index

	Erythema	Edema /Papulation	Oozing/Crust	Excoriation	Lichenification	Dryness
HRT	0.383 † †	0.330 †	0.345 †	0.276 †	0.274 †	0.246
P value	0.004	0.014	0.010	0.041	0.043	0.070
SDNN	-0.274 †	-0.159	-0.086	-0.143	-0.106	0.112
P value	0.043	0.246	0.531	0.298	0.442	0.418
RMSSD	-0.252	-0.212	-0.071	-0.048	-0.079	-0.121
P value	0.064	0.120	0.607	0.726	0.567	0.377
TP	-0.098	-0.026	-0.148	-0.238	-0.173	0.311 †
P value	0.475	0.849	0.280	0.080	0.207	0.021
VLF	-0.034	-0.023	-0.134	-0.299 †	-0.261	0.256
P value	0.803	0.866	0.330	0.027	0.055	0.060
LF	-0.043	0.080	-0.128	-0.171	0.018	0.405 †
P value	0.754	0.560	0.352	0.213	0.899	0.002
HF	-0.264	-0.192	-0.056	0.089	-0.061	-0.057
P value	0.051	0.160	0.687	0.521	0.659	0.677
LF/HF ratio	0.066	0.303 †	-0.071	-0.231	0.143	0.313 †
P value	0.633	0.025	0.606	0.089	0.299	0.020

SCORAD: Severity Scoring Atopic Dermatitis score; HRT, heart rate; SDANN, standard deviation of the 5-minute mean R-R intervals; RMSSD, root mean square successive difference; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

† p-value <0.05, † † p-value <0.01

한 역할을 수행한다. 아토피피부염으로 인한 가려움증 및 스트레스는 자율신경계에 영향을 끼치고 그 영향은 아토피피부염의 증상에 다시 부정적인 영향을 끼친다¹⁾. 이러한 이유로 아토피피부염과 자율신경계와의 관련성이 제기되어 왔다. 하지만 자율신경계를 대변하는 교감신경 및 부교감신경과 아토피피부염의 증상 간의 관계는 상반된 견해를 나타낸다. 아토피피부염의 건조증은 교감신경의 저하와 연관성¹⁴⁻¹⁶⁾을 나타내는 반면에, 가려움증은 교감신경의 항진과 연관성¹⁷⁻¹⁹⁾을 보이고 있다. 또한, 아토피피부염 환자에서 부교감 신경에 해당하는 미주신경 반응은 항진된다는 주장과 저하된다는 주장이 있다^{10,20)}.

자율신경계의 기능을 평가하는 도구로는 HRV 검사가 있다. HRV 검사는 정신과적 질환이나 만성질환의 연구에서는 많이 활용되었으나³⁻⁶⁾ 피부과 영역에서는 활용이 적었고 특히, 질병의 중증도와와의 관계를 밝힌 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 아토피피부염 환자의 HRV 검사와 SCORAD score의 상관관계를 분석하여 자율신경계와의 연관성을 살펴보고자 하였다.

SCORAD index는 크게 Objective SCORAD와 Subjective SCORAD로 나뉜다. Objective SCORAD는 아토피피부염의 중증도를 분류하고 치료의 효과를 확인하는데 주로 이용되고, Subjective SCORAD는 그보다는 심리적인 요인과 삶의 질과 관련하여 활용되어 왔다²¹⁾.

HRT는 교감신경과 부교감신경의 균형을 담당하는 수치로 부교감신경은 HRT를 느리게, 교감신경은 HRT를 빠르게 조절하는 것으로 알려져 있다²²⁾. 일반적으로 우울증 환자에서는 그 수치가 낮게 관찰되고⁶⁾, 건선 환자에서 높게 관찰된다⁹⁾. 휴식시의 아토피피부염 환자에서 미주신경이 항진되어 HRT가 저하된다는 상반된 의견도 있지만²⁰⁾ 아토피피부염 환자에 있어 HRT는 소파 스트레스 전후 뿐 아니라 휴식 상태에서도 상승된다는 것이 현재의 주된 견해이다^{10,11)}. 본 연구 결과에서 중증도를 기준으로 중증증과 중증

으로 나누어 HRT를 비교하였을 때, 중증군에서 중증증군에 비하여 HRT가 높게 나타났다. 또한 Objective SCORAD score는 HRT와 유의한 양의 상관관계를 보였고, 특히 세부 항목에서 증상의 범위보다는 강도와 상관성이 있는 것으로 나타났으며, 세부 항목들 중 홍반, 부종, 삼출 등과도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이를 종합하여 기존의 건선에 관한 연구⁹⁾와 연관지어볼 때 아토피피부염 환자에서의 심박수의 증가는 피부의 염증상태와 연관성이 있을 것으로 생각된다.

Subjective SCORAD score와는 SDNN, TP, VLF가 유의한 음의 상관관계를 보였고, 특히 가려움증보다는 수면장애와 상관성이 있는 것으로 나타났다. SDNN과 TP는 자율신경계의 전반적인 조절능력과 활동성을 보여주는 항목으로 일반적으로 SDNN 및 TP는 만성질환들에게 있어서 저하되는 양상을 보이는 것으로 알려져 있다^{23,24)}. VLF는 교감신경의 조절 정도를 나타내는 수치로²²⁾ Trans 등의 연구에서는 아토피피부염 환자군에서 소파 이후에 상승한다고 보고된 바 있다¹¹⁾. Subjective score가 증가할수록 상기 HRV 항목들이 감소한다는 결과는 가려움증과 수면장애로 인한 만성 스트레스가 삶의 질과 자율신경계의 저하와 연관성을 가진다고 추정할 수 있는 근거가 된다고 생각한다. 하지만 본 연구에서 SDNN, TP, VLF는 성별 간의 차이를 보인 항목이고, VLF 항목은 50분 이상 연속 측정된 데이터로 검출되었을 때 신뢰할 수 있는 항목이므로 5분 정도의 단시간에 측정된 본 연구의 결과는 해석상의 한계가 있다고 여겨진다.

아토피피부염의 세부증상과 HRV 지표 중 HRT를 제외한 성분 간의 상관관계를 분석한 바 본 연구에서 홍반, 부종/구진, 삼출/가피, 찰상, 태선화는 HRV 성분과 대체로 음의 상관관계를 보였다. 그러나 건조증상은 반대로 HRV 성분과 양의 상관관계를 보였으며, 특히 TP, LF, LF/HF ratio와는 유의한 상관관계를 보였다. 이는 아토피피부염이 Th2 type 면역매개질환으로 교감신경을 저하시켜 교감신경이 지배하는 발한

작용의 이상이 땀샘기능의 이상 및 피부건조를 유발한다는 기존의 연구^{14,15)}와는 일치하지 않는다. 하지만 땀의 분비에 영향을 미치는 요인은 정서, 날씨, 환경 등으로 다양하므로 교감신경의 활성화만이 피부의 건조도를 설명할 수 있는 것을 아니라고 생각한다.

종합적으로 HRT 값을 기준으로 아토피피부염 환자의 자율신경계를 평가해보면 교감신경이 항진되었다고 고려해볼 수 있겠다. 그러나 교감신경의 기능을 설명할 수 있는 것으로 알려져 있는 LF, LF/HF ratio 등의 다른 지표에서 충분히 일관성 있는 결과가 나타나지 않아 결론을 짓기는 어려웠다. 또한 아토피피부염과 HRV 간의 상관관계를 통하여 아토피피부염의 자율신경계 기능이 저하되어 있음은 확인할 수 있었지만 건조증상에 있어서 배치된 결과가 나타났다. 이는 아토피피부염이 가지는 기전이 복합적인 특징이 있는 질환이기에 보여진 결과일 수도 있으나 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 한계점은 HRV에 영향을 끼칠 수 있는 우울이나 불안 등의 요소가 고려되지 않았다는 것이 있다. 또한, 아토피피부염과 자율신경계의 연관성은 이끌어냈지만 선후 원인관계를 추정하기에는 미흡한 부분이 많으므로, 인과관계를 설명할 수 있으려면, 추가 연구가 필요하다. 그러나 본 연구가 아토피피부염에서 자율신경계의 역할을 보고하는 근거 자료로 활용될 수 있으리라 기대된다.

결 론

2009년 11월 1일부터 2011년 5월 31일까지 1년 7개월의 기간 동안 경희대학교 강동경희대병원 한방피부과에 내원하였던 중등증 및 중증 아토피피부염 환자의 HRV 검사결과에 대하여 후향적 차트리뷰를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Objective SCORAD는 HRT와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

2) Subjective SCORAD는 SDNN, TP, VLF와 유의한 음의 상관관계를 보였다.

3) SCORAD index의 세부항목은 HRV 검사와 대체로 음의 상관관계를 보였으나, TP, LF, LF/HF ratio는 SCORAD의 세부항목 중 건조와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

참 고 문 헌

1. Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol*. 2002;11(1):12-24.
2. Kirchner A, Stefan H, Schmelz M, Haslbeck KM, Birklein F. Influence of vagus nerve stimulation on histamine-induced itching. *Neurology*. 2002;59(1):108-12.
3. Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, KaravidasMK, et al. A pilot study of the efficacy of heart rate variability biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007;32(1):1-10.
4. Dobrek L, Friediger J, Furgala A, Thor PJ. Autonomic nervous system activity in IBS patients estimated by heart rate variability. *Przegl Lek*. 2006;63(9):743-7.
5. 김지은, 이정찬, 박경모, 강희철, 이승기. 건강인의 표리 한열 변증, HRV, 우울, 불안 지표의 상관성 분석. *동의생리병리학회지*. 2006;20(2):482-7.
6. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of Depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1067-74.

7. Yokusoglu M, Ozturkt S, Uzun M, Baysan O, Demirkol S, Caliskaner Z, et al. Heart rate variability in patients with allergic rhinitis. *Mil Med*. 2007;172(1):98-101.
8. Tokuyama K, Morikawa A, Mitsuhashi M, Mochizuki H, Tajima K, Kuroume T. Beat-to-beat variation of the heart rate in children with allergic asthma. *J Asthma*. 1985;22(6):285-8.
9. Markuszkeski L, Bissinger A, Janusz I, Narbutt J, Jedrzejowska AS, Zalewska A. Heart rate and arrhythmia in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Res*. 2007;38(1):64-9.
10. Seiffert K, Hilbert E, Schaechinger H, Zouboulis CC, Deter HC. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology*. 2005;210(4):286-93.
11. Tran BW, Papoiu AD, Russoniello CV, Wang H, Patel TS, Chan YH, et al. Effect of Itch, Scratching and Mental Stress on Autonomic Nervous System Function in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(4):354-61.
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)(suppl.)*. 1980;92:44-7.
13. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Täleb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
14. Hashizume H, Horibe T, Ohshima A, Ito T, Yagi H, Takigawa M. Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1161-4.
15. Shahabi S, Hassan ZM, Jazani NH, Ebtekar M. Sympathetic nervous system plays an important role in the relationship between immune mediated diseases. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):900-3.
16. Cicek D, Kandi B, Berilgen MS, Bulut S, Tekatas A, Dertlioglu SB, et al. Does autonomic dysfunction play a role in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):834-8.
17. Yosipovitch G, Carstens E, McGlone F. Chronic itch and chronic pain: analogous mechanisms pain. 2007;131:4-7.
18. Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):306-11.
19. Biró T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, Bigliardi P, Siebenhaar F, et al. How best to fight that nasty itch -. from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological basis of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2005;14(3):225-40.
20. Boettger MK, Bär KJ, Dohrmann A, Müller H, Mertins L, Brockmeyer NH, Agelink MW. Increased vagal modulation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009 Jan;53 (1):55-9.
21. Yang HJ, Jeon YH, Pyun BY. Evaluation of patient's subjective severity using various scoring system in Korean children with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010 Jun-Sep;28(2-3):130-5.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement,

- physiological interpretation, and clinical use, *Circulation*. 1996;98:1043-65.
23. 전국한외과대학 진단 생기능의학교실. 생기능의학. 서울:군자출판사. 2008:81-101.
 24. Acharya U R, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online*. 2004;3(1):24.