

## 주요우울장애 환자에서의 심박변이도와 혈중 지질 농도와의 연관성

### Heart Rate Variability and Lipid Profile in Patients with Major Depressive Disorder

안은정 · 최진숙 · 장용이 · 이해우 · 심현보

Eun-Jung Ahn, Jin-Sook Choi, Yong-Lee Jang, Hae-Woo Lee, Hyun-Bo Sim

#### ■ ABSTRACT

**Objectives:** The analysis of heart rate variability (HRV) is a useful non-invasive tool to investigate the autonomic nerve function. Previous studies on the relationship between HRV and depression have been reported controversial results. Similarly, the correlation between the serum lipids and depression is debatable. The purpose of this study is to examine the relationship between heart rate variability, lipid profile and depression.

**Methods:** A total of 42 patients with major depressive disorder (MDD) and 32 age and sex-matched normal subjects who had no previous history of major medical and mental illnesses were recruited for this study. A structured-interview was used to assess the general characteristics and psychiatric illness. HRV measures were assessed by time-domain and frequency-domain analyses. Psychological symptoms were measured using the Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A), Hamilton rating scale for depression (HAM-D). In addition, the evaluation for lipid profile was performed by blood test.

**Results:** In serum lipid profile test, MDD group showed higher cholesterol ( $197.68 \pm 42.94$  mg/dL vs.  $176.85 \pm 34.68$  mg/dL,  $p=0.044$ ), TG ( $139.45 \pm 92.54$  mg/dL vs.  $91.4 \pm 65.68$  mg/dL,  $p=0.018$ ), LDL ( $130.03 \pm 33.18$  vs.  $106.62 \pm 27.08$ ,  $p=0.004$ ) level than normal control group. In HRV time domain analyses, the standard deviation of the NN interval (SDNN) was decreased in MDD group than normal control group, but was not significant ( $32.82 \pm 14.33$  ms vs.  $40.36 \pm 21.40$ ms,  $p=0.078$ ). ApEn (Approximate Entropy) was significantly increased in MDD group than normal control group ( $1.13 \pm 0.11$  vs.  $0.91 \pm 0.18$ ,  $p<0.001$ ). ApEn was correlated with LDL level ( $r=0.277$ ,  $p=0.028$ ), HAM-D scores ( $r=0.534$ ,  $p<0.001$ ) and HAM-A scores ( $r=0.470$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** MDD patients showed increased ApEn, one of the HRV measurement. And this ApEn was correlated with LDL, HAM-D and HAM-A scores. In this study, the analysis of ApEn would be a useful test of MDD. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2012 ; 19(1) : 27-34**

**Key words:** Depression · Heart rate variability · Approximate Entropy · Lipid.

## 서 론

주요우울장애는 우울한 기분 혹은 거의 모든 활동에서의 흥미나 즐거움의 상실을 동반하면서 식욕, 체중, 수면, 정신활동의 변화를 나타내는 질환이다. 문화권에 따라 슬픔이나 죄

Received: May 29, 2012 / Revised: June 8, 2012

Accepted: June 11, 2012

서울특별시 서울의료원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Corresponding author: Hyun-Bo Sim, Department of Psychiatry, Seoul Medical Center, 156 Sinnae-ro, Jungnang-gu, Seoul 131-130, Korea  
Tel: 02) 2276-8518, Fax: 02) 2276-8538

E-mail: 804062@naver.com

책감보다는 다양한 신체적 증상으로 표현되기도 한다(American Psychiatric Association 1994). 자율신경은 각 장기의 기능과 물질 대사를 조절하고 체내와 외적인 환경의 변화에 대하여 체내의 항상성을 유지시키는 신경계로서, 여러 정신 신체질환과 스트레스성 질환의 신체 증상 발현에 관여한다. 불안, 우울과 같은 정신적 스트레스를 지속적으로 받게 되면, 교감신경과 부교감신경에 의해 조절되는 자율신경계의 억제 기전이 교란을 받게 된다(Woo 2004). 자율심장신경기능 검사(심박 변이도 ; Heart Rate Variability, 이하 HRV)는 교감 신경과 부교감 신경의 억제 체제에 의해 조절되는 또 하나의 변수인 심박변이도를 측정하고 분석하는 도구이다. 현재 민감하고 비침습적이며 측정이 용이한 검사도구로

인정받고 있으며, 자율신경계의 활동을 정상화하고 여러 상황에서 생리적 반응에 대한 정보를 얻는 도구로 알려져 있다. 이 검사를 통해 심박동이 환경의 변화에 따라 변화하는 과정을 관찰함으로써 자율신경의 체내 항상성 조절기전을 알아볼 수 있다(Woo 2004).

우울증 환자에서 심혈관 질환의 이환 및 사망률 증가가 있다는 연구 보고가 있으며, 이는 우울 장애가 부교감 신경의 활성을 감소시키고 교감 신경의 활성을 증가시켜 심장 기능 조절에 영향을 미치기 때문으로 보인다(Anda 등 1993). HRV는 연속적인 심박동 사이에서 나타나는 주기적 진동의 생리적 리듬으로, 교감 신경, 부교감 신경, 호흡과 혈압 조절 사이의 상호작용과 연관된다. HRV 감소는 심박동의 역동적 변화의 복잡성이 감소되는 것을 의미하며 이는 곧 끊임없이 변화하는 환경에 대한 체내 대처능력의 감소를 뜻한다(Skinner 1985). HRV는 1970년대부터 심부전과 같은 심혈관 질환에서 심근 경색 후 사망률이 심박 변이도의 감소와 관련이 있다는 연구 결과가 보고되면서 주목을 받았으며(Bigger 등 1992), 1980년대 후반에는 HRV가 급성 심근 경색 이후의 사망률을 예측하는 강력하고 독립적인 예측인자라는 사실이 입증되면서 HRV의 임상적 가치가 더욱 높아졌다(Skinner 1994). 이후, HRV가 심장의 생리에만 국한되지 않고, 일반적인 자율신경계의 상태를 반영한다는 관점이 확산되었으며(McCraty 등 1996), 여러 정신과 질환에서 HRV에 대한 연구들이 다양하게 진행되고 있다(Stys 등 1998). 국내에서도 여러 정신과 질환에서의 HRV 활용에 대한 관심이 점차 높아지고 있으며(Kim 등 1993), 주요 우울증 환자에서도 HRV 감소가 나타난다는 연구결과가 보고되었다(Park 등 2004). 우울증 환자가 정상인보다 HRV가 유의하게 낮다는 보고가 있으며(O'Connor 등 2002), 관상동맥 질환을 가진 경우 우울 척도가 높을수록 HRV가 낮다는 보고도 있다(Pistorio 등 2011). 하지만 각각의 HRV 분석지표에 대해서는 여전히 논란이 있으며, HRV의 새로운 분석지표에 대한 보고가 이어지고 있다.

또한, 심혈관 질환과 우울증과의 상관관계에 대한 관심이 높아지면서, 심혈관 질환의 위험인자인 혈중지질 농도와 우울증이 서로 연관관계가 있는지 알아보려는 연구들이 나왔다. 하지만, 우울증과 혈중 지질 농도와의 상관관계에 있어서는 서로 상반된 연구 결과들이 있어 아직 논란의 여지가 있으며(Seppälä 등 2012 ; Lehto 등 2010), 우리나라 연구 결과에서도 상반되는 연구 결과들이 보고되었다(Moon 2011 ; Kim 등 2009). 나아가, 우울증 환자에서의 혈중 지질 농도와 HRV의 상관관계에 대해서 알아보려는 움직임도 나타나고 있다. 이전의 연구 결과에서도, 우울증 환자에서 혈중 지질 농도와 HRV가 상관관계가 있음을 보여주고 있으나 아직 이에

대한 연구는 많지 않은 실정이다(Pistorio 등 2011 ; Igna 등 2008).

본 연구에서는 치료받지 않은 초발 우울증 환자와 정상인들을 대상으로 하여, HRV의 여러 지표, 혈중 지질 농도를 비교해 보고, HRV와 혈중 지질 농도 사이의 연관 관계에 대해서도 알아보려고 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 대 상

2011년 7월부터 2012년 3월까지 서울의료원 정신건강의학과 우울증 클리닉에 내원한 외래 및 입원 환자 중, 만 19세 이상 65세 이하 환자들을 대상으로 하여, Structured Clinical Interview for DSM-IV-mini Axis I(SCID-mini)를 시행하였다(First 등 1996). 발병 1년 이내이고, 내원하기 전 최소 2개월간 약물 치료를 받지 않으면서, 중등도 또는 중증 주요우울증으로 진단받은 환자들은 총 42명이었다. 환자들에게 임상 시험 과정에 대한 설명을 하였으며, 시험 참여에 동의한 환자들만을 대상으로 하였다. 정상대조군은 환자군의 성별, 나이를 고려하여 병원에 근무하는 직원 중, 이전에 정신과적 약물을 복용한 과거력이 없고, 우울증이 없으며, 심혈관 질환 등 연구에 지장을 초래할 수 있는 신체 질환이 없는 사람을 대상으로 총 32명을 모집하였다. 정상대조군에게도 본 연구에 대한 내용과 절차를 설명한 후 동의를 받았으며, 연구에 참여한 모든 사람에게 검사 전, 문진, 이학적 검사, 심전도 검사를 시행함으로써 기질적 원인 특히, 심혈관 질환에 의한 증상을 배제할 수 있도록 하였다. 내과적, 정신과적 주요 질환이 있는 사람들은 연구 대상에서 제외하였으나, 고혈압, 당뇨 등 일반 인구 범위 내에서 관찰될 수 있는 증상과 만성 성인병 범주의 질환을 가진 사람들은 포함시켰다. HRV에 영향을 줄 수 있는 흡연, 음주, 운동 정도에 대해서 문진하였다.

### 2. 평가도구

#### 1) 심박 변이도 검사(HRV)

HRV 검사는 SA-6000(Medicore, Korea)를 사용하여 표준화된 방법으로 시행하였다. 검사 전, 귀금속 제거, 센서 부착, 자세 등에 대한 설명을 하였으며, 조용한 방에서 안락의자에 편안히 등을 기대앉은 상태에서 검사가 이루어졌다. 검사는 오전에 시행하였으며, 검사 전 최소 15분 정도 앉아서 안정을 취한 후 검사를 시행하여, 단기 활동에 의한 영향을 배제하였다. 또, 간섭과장 없이 깨끗하게 일정한 모양의 그래프가 반복적으로 나타나는지 확인한 후 5분간 측정하였다. 측

정된 HRV parameter는 시간 영역 분석(Time-domain methods)과 주파수 영역 분석(Frequency-domain methods)을 이용하여 분석하였다. 시간 영역 분석 지표의 하나인 ApEn (approximate entropy)는 최근에 개발된 것으로 비선형적 분석으로 그 신호가 얼마나 복잡한-지를 통계적으로 정량화한 수치이다. 1991년 Pincus 등은 시간영역 분석 data의 regularity 양을 측정하기 위해 ApEn이란 새로운 분석 방법을 도입했는데, 이것은 data 양이 적고, 잡음이 많은 생리학적 data를 분석하기에 적합하다고 알려져 있어 본 연구에서 측정하였다(Pincus 등 1994). 이 때, 기준이 되는 심박동은 정상 심박동으로서, 부정맥은 기계 내 필터에 의해 제거되어 분석시, 포함시키지 않았다.

## 2) 혈중 지질 농도(Serum lipid level)

혈액 검사 중 일반화학, 혈액학, 갑상선 기능검사를 시행했으며, 혈중 총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, 이하 HDL 콜레스테롤), 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, 이하 LDL 콜레스테롤)을 조사하였다. 혈액 검사는 서울의료원에 있는 생화학자동분석기(Cobas 8000 modular analyzer series, Roche Diagnostics, 미국)을 사용하였다.

## 3) 심리학적 평가 도구

(1) 해밀턴 우울척도(Hamilton Rating Scale for Depression ; 이하 HAM-D)

우울증상을 평가하기 위해 개발된 임상가 평정척도로 17 항목으로 되어 있다. 우울한 기분, 죄책감, 자살, 일과 활동, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불안, 건강염려증 등 9개 항목은 0~4점으로, 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증, 위장 관계 신체 증상, 전반적인 신체 증상, 성적인 증상, 체중 감소, 병식의 8개 항목은 0~2점으로 평가 한다. 총점의 범위는 0~52점으로 점수가 높을수록 우울증상이 심하다는 것을 의미한다. 본 연구에서는 2005년 Yi 등이 표준화한 한글판 척도를 사용하였다(Yi 등 2005).

(2) 해밀턴 불안척도(Hamilton Rating Scale for Anxiety ; 이하 HAM-A)

1955년 Hamilton 등이 불안 증상의 심각도를 측정하기 위해 개발한 척도로 불안 증상의 심각도를 측정하기 위해 개발되었다. 반 구조화된 면담에 의해 평가자가 평가하도록 되어 있으며, 총 14문항으로 정신적 불안증상과 신체적 불안 증

상의 2가지 요인으로 구성되어 있다. 각 항목에 대한 심각도를 0~4점으로 5점 척도로 평가하여 각 문항의 점수를 합산하여 총점을 구한다. 본 연구에서는 2001년 Kim 등이 표준화한 한글판 척도를 사용하였다(Kim 등 2001).

## 3. 통계분석

우울증 환자군과 정상 대조군 사이의 인구학적 특징 및 임상적 자료 차이를 비교하기 위해 독립표본 t-검정 및 카이제곱-검정을 시행하여 비교하였다. Pearson 상관 분석을 이용하여 우울 증상의 심각도, HRV 세부지표, 혈중 지질 농도 간의 상관관계를 살펴보았다. 통계적 분석은 SPSS 17.0 version 을 이용하였으며, 통계적인 유의수준은 p-value 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

두 군 사이에 인구사회학적 변인에서는 대부분 의미 있는 차이가 없었으나, 우울증 환자군에서 정상대조군에 비하여 BMI( $24.28 \pm 3.62$  vs.  $22.24 \pm 2.35$ ,  $p=0.008$ )가 유의하게 높게 측정되었으며, 혈청 콜레스테롤( $197.68 \pm 42.94$  vs.  $176.85 \pm 34.68$ ,  $p=0.044$ ), 혈청 중성지방( $139.45 \pm 92.54$  vs.  $91.46 \pm 65.68$ ,  $p=0.018$ ), 혈청 LDL 콜레스테롤( $130.03 \pm 33.18$  vs.  $106.62 \pm 27.08$ ,  $p=0.004$ )도 함께 유의하게 환자군에서 높게 측정되었다. 또한 당연한 결과이지만, HAM-D, HAM-A 점수가 우울증 환자군에서 정상군보다 유의하게 높게 측정되었다(HAM-D:  $21.95 \pm 5.87$  vs.  $3.32 \pm 2.95$ ,  $p<0.001$  ; HAM-A:  $24.54 \pm 8.83$  vs.  $4.48 \pm 3.79$ ,  $p<0.001$ )(Table 1).

HRV 시간영역 분석에서, SDNN(the standard deviation of the NN interval)과 RMSSD(square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals)가 환자군에서 정상군에 비해 낮은 수치를 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(SDNN :  $32.82 \pm 14.33$  vs.  $40.36 \pm 21.40$ ,  $p=0.078$  ; RMSSD :  $30.15 \pm 22.27$  vs.  $38.90 \pm 32.38$ ,  $p=0.179$ ). 다른 시간 영역 분석 지표인 ApEn(approximate entropy)이 환자군에서 정상군보다 유의하게 높게 측정되었다( $1.13 \pm 0.11$  vs.  $0.91 \pm 0.18$ ,  $p<0.001$ ). HRV 주파수영역 분석에서, total power(TP), very low frequency(VLF), low frequency(LF), high frequency(HF), LF/HF 비는 유의하게 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

우울증 환자군과 정상대조군 간의 비교에서 유의미하게 차이를 보인 HRV 세부 지표인 ApEn과 혈중 지질 농도, HAM-D, HAM-A 사이의 상관 관계 분석을 하였으며, ApEn이 혈중 LDL 콜레스테롤( $r=0.277$ ,  $p=0.028$ ), HAM-D( $r=0.534$ ,

**Table 1.** Clinical & demographic data of participants

Variables	Patients (n=42)	Controls (n=32)	p value
Sex (male/female)	11/31	9/23	0.891
Age(years)	51.95±17.46	45.58±15.82	0.115
Alcohol (bottle/week*years)	0.38±0.88	0.81±1.70	0.163
Smoking (pack/day*years)	3.24±9.50	0.76±2.55	0.117
Exercise level (per week)	1.59±2.48	1.13±1.47	0.334
BMI	24.28±3.62	22.24±2.35	0.008*
Cholesterol (mg/dL)	197.68±42.94	176.85±34.68	0.044*
TG (mg/dL)	139.45±92.54	91.46±65.68	0.018*
HDL-cholesterol (mg/dL)	57.03±10.87	55.96±12.32	0.718
LDL-cholesterol (mg/dL)	130.03±33.18	106.62±27.08	0.004*
HAM-D	21.95±5.87	3.32±2.95	<0.001*
HAM-A	24.54±8.83	4.48±3.79	<0.001*

The values are denoted as mean±SD. \* : p<0.05. BMI : Body mass index, TG : Triglyceride, HDL-cholesterol : high density lipoprotein cholesterol, LDL-cholesterol : low density lipoprotein cholesterol, HAM-D : Hamilton depression scale, HAM-A : Hamilton anxiety scale

**Table 2.** HRV data of participants

Parameter	Patients (n=42)	Controls (n=32)	p value	
Time domain analysis	Mean HR	67.71±13.71	73.32±11.67	0.071
	SDNN	32.82±14.33	40.36±21.40	0.078
	RMSSD	30.15±22.27	38.90±32.38	0.179
	PSI	71.34±69.02	134.09±453.44	0.385
	ApEn	1.13±0.11	0.91±0.18	<0.001*
	SRD	0.99±0.15	0.98±0.14	0.744
	Artifact	0.83±3.48	2.16±7.82	0.334
	TP	916.89±910.50	1381.21±1393.61	0.113
	VLF	371.30±452.82	389.58±318.63	0.849
	LF	251.33±332.79	491.20±773.74	0.114
Frequency domain analysis	HF	296.45±331.21	500.39±899.10	0.237
	LF Norm	46.33±23.13	50.87±26.43	0.441
	HF Norm	53.68±23.13	49.13±26.43	0.440
	LF/HF	1.50±1.79	2.63±4.87	0.227

The values are denoted as mean±SD. \* : p<0.05. Mean HR : Mean heart rate, SDNN : the standard deviation of the NN interval, RMSSD : square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals, PSI : physical stress index or pressure index, ApEn : approximate entropy, SRD : successive RRI difference, TP : total power, VLF : very low frequency, LF : low frequency, HF : high frequency, LF Norm : normalized LF, HF Norm : normalized HF

**Table 3.** Correlation of the ApEn with lipid profile, HAM-D, HAM-A scores

	Cholesterol	TG	LDL	HAM-D	HAM-A
ApEn	0.169 (.179)	0.156 (.215)	0.277 (.028)*	0.534 (<.001)*	0.470 (<.001)*

Pearson correlation analysis. \* : p<0.05. ApEn : approximate entropy, TG : Triglyceride, LDL : low density lipoprotein cholesterol, HAM-D : Hamilton depression scale, HAM-A : Hamilton anxiety scale

p<0.001), HAM-A(r=0.470, p<0.001)와 양의 관련성을 보였다(Table 3).

## 고 찰

HRV(Heart Rate Variability)는 정신적 스트레스와 심혈관 질환 발생의 위험률 간의 기계적 연관성을 나타내는 중요한 지표로 받아들여지고 있다(Woo 2004). 1985년 Skinner의 실험에서 중추신경계 내에 1-propranolol을 주입하면 HRV가

상승되는 것을 통해, 환경으로부터 오는 스트레스가 전뇌를 거쳐 심장에 전달되는 전뇌피질-뇌간경로(frontocortical-brainstem pathway)가 동물실험 모델을 통해 밝혀진 바 있다(Skinner 1985). 가장 중요한 예가 5번 뇌신경 안분지(ophthalmic branch)가 있는 곳인데, 이 신경분지는 입수 반사(diver reflex)를 만들어 내는 자율신경 방출분지(autonomic efferent)와 연결되어 동방결절(sinoatrial node)에 영향을 미친다. 이 경로를 통해, 일상 생활 속에서 느끼는 감정이 뇌를 통해 해석되어 활성화된다. 전뇌는 심장과의 직접적인 신경전달

경로 이외에도 자율신경의 반사조절에도 영향을 미쳐 심장을 조절하는 것으로 알려져 있다(Woo 2004). 본 연구에서는 이러한 경로를 통해 우울감과 같은 정신적 스트레스가 심장의 자율신경기능인 HRV에 미치는 영향과 심혈관 질환의 위험 인자인 혈중 지질 농도와 어떤 관계를 보이는지를 알아보고자 하였다.

본 연구에서, 우울증 환자군이 정상 대조군보다 혈중 총 콜레스테롤, 중성 지방, LDL 콜레스테롤수치가 유의하게 높게 측정되었다. 이전의 연구 결과에서는, 대사증후군(metabolic syndrome)을 가지고 있을수록 우울증이 지속되고, 재발할 가능성이 높다고 하였고, 특히 비멜랑콜리아형 우울증(non-melancholic depression)을 가지고 있는 사람들이 멜랑콜리아형 우울증(melancholic depression)을 가지고 있거나 우울증을 가지고 있지 않은 사람들보다 대사증후군(metabolic syndrome)에 빠질 가능성이 높다고 하였다(Seppälä 등 2012). 이는 본 연구 결과와 일치하는 결과다. 반면, 혈중 지질 농도와 우울증이 상관관계가 없다는 연구 결과도 있었기 때문에(Lehto 등 2010), 혈중 지질 농도와 우울증과의 관련성은 아직 논란의 여지가 있다.

한편, 우울증 환자에서 심혈관 질환의 이환 및 사망률 증가와 관련이 있다는 연구가 보고되면서(Anda 등 1993), HRV와 심근 경색 후 예후와의 관계, HRV와 우울증과의 관계에 대한 연구들이 꾸준히 진행되었다(Frasure-Smith 등 1993). HRV의 감소가 급성 심근 경색 후 사망률의 주요 예측 인자라는 보고가 반복되면서, 우울증이 자율신경계에 불균형을 초래하여 심혈관계에 영향을 주는 것이라는 가설이 제기되었다(Kim 등 2005). 그러나 우울증 환자의 HRV에 관한 연구들은 일관된 결과를 보고하지 못하였다. Rechlin 등은 주요 우울증 환자군이 정상인에 비해 유의하게 낮은 HRV와 HF(high frequency) 수치를 보여, 부교감 신경이 줄었다고 보고하였다(Rechlin 등 1994). 이와는 반대로, 우울증 환자와 정상인 사이에 HRV가 차이가 없다고 보고한 연구 결과도 있었다(Yeragani 등 1991). 이런 상반되는 결과가 대상군 선정이 명확하지 않고 동반 질환을 고려하지 않았기 때문이라고 가정하여 Rechlin 등은 변인을 통제한 후 연구를 시행했고, 치료 전 우울증 환자들의 HRV가 정상인과는 차이가 없으나, 아미트립틸린( amitriptyline) 같은 TCA(tricyclic antidepressant)로 치료하고 난 후에는 HRV가 유의하게 감소했고, 파록세틴(paroxetine) 같은 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)로 치료한 후에는 정상인과 차이가 없었다고 하였다(Rechlin 등 1994). 결국 우울증이 HRV와 어떤 관련이 있는지는 아직 명확한 결론이 없으며, 약물 치료에 따라 HRV에 변화가 있으며, 이 변화가 적어도 부분적으로는 약

물의 항콜린 효과와 연관이 있다고 생각할 수 있다(Kim 등 2005). 이 사실은 심장 질환이 있는 환자에게 HRV를 낮추지 않는 약물을 사용하는 것이 좋을 것이라는 임상적 유용성을 밝히는 데 의미가 있었다. 이렇게 연구 결과가 일관되지 못한 이유는 약물 치료와 주변 환경 등 HRV에 영향을 미치는 교란 요소가 많기 때문으로, 교란 요소를 통제하는 방법과 분석법이 요구되었다(Kim 등 2005).

최근에는 주요 우울증의 증상 및 치료 효과에도 HRV가 연관이 있다는 보고가 늘고 있다. 한 연구에서 주요 우울증 환자와 미주신경이 제거된 심장이식을 받은 환자, 정상인의 HRV를 시간영역과 비선형 분석으로 비교했으며, 주요 우울증 환자와 심장 이식 환자에서 심박 변이도가 정상인보다 유의하게 낮았다고 보고하였다(Nahshoni 등 2004). 이는 주요 우울증 환자의 부교감 신경 활성이 심장 미주 신경이 모두 제거된 환자만큼 감소되어 있다는 것을 의미한다(Kim 등 2005). 또한, 노인 우울증 환자에게 전기경련요법(electroconvulsive therapy) 후, 치료 전후의 HRV를 조사한 결과 심박 변이도의 파워 스펙트럼에는 변화가 없었지만 비선형 분석 측정치는 증상이 호전된 환자에서만 증가한다고 보고하였다(Nahshoni 등 2004). 약물의 효과를 배제한 연구를 통해, 부교감 신경 활성 감소가 우울 증상과 관련이 있고 증상이 호전되면서 부교감 신경 활성도 회복되었으며, HRV가 약물과 관련 없이 우울증 자체 및 그 회복과도 연관이 있음을 알게 되었다(Kim 등 2005). 이전 연구에서 주요 우울증과 정상대조군에서의 HRV는 일관된 결과를 나타내지 못하고 있는데, 부교감 신경 활성이 감소했다고 밝힌 연구가 있는가 하면(Guinjoan 등 1995 ; Tulen 등 1996), 부교감 신경 활성의 증거를 발견하지 못했다는 연구도 있다(Yeragani 등 1991 ; Moser 등 1998). 또한, 교감신경 활성이 증가되거나 감소된 소견이 모두 나타난다는 연구(Guinjoan 등 1995), 정상대조군과 차이가 없다는 연구도 있다(Moser 등 1998).

본 연구 결과에서는, 우울증 환자군이 정상군보다 SDNN이 낮게 나왔으나 유의한 차이는 보이지 않았다. SDNN은 전체 NN 간격의 표준편차(The standard deviation of the NN interval)로서 기록 시간 동안 심박동의 변화가 얼마나 되는지를 알아보는 지표이다. SDNN이 큰 경우에는 심박동 변이가 그만큼 불규칙하다는 것을 의미하며, 반대로 SDNN이 작은 경우에는 심박동 변이가 그만큼 단조롭다는 것을 의미한다(Woo 2004). Agelink 등이 HAM-D 점수가 25 점 이상인 중증 우울증 환자와 HAM-D 점수 25점 미만인 나머지 환자들을 정상대조군과 비교한 연구에서, 우울증상이 심한 환자들의 HRV는 대조군에 비해 유의미하게 낮았지만, 덜 심한 환자들의 HRV는 대조군보다 낮았지만 유의미한

차이가 없었다고 보고하였다(Agelink 등 2002). 본 연구에서는 HAM-D 점수가 18~24점 사이인 중등도 우울증에 주로 해당하는 환자들을 대상으로 하였으며, 위 결과와 일치하는 결과를 얻었다. RMSSD는 인접한 RR간격의 차이를 제공한 값의 평균의 제곱근으로 심장에 대한 부교감 신경 조절을 나타내는 고 주파수 영역을 평가하는 데 이용한다. 즉, 심장에 관여하는 자율 신경 중 부교감 신경의 활동을 평가하고자 할 때 흔히 이용되는 변수이다(Woo 2004). 심장에 관여하는 부교감 신경의 활동은 심장의 전기적인 안정에 관여하며 심장에 이상이 있는 경우나 이상 징후가 나타나기 전에 RMSSD는 건강한 사람에 비해 저하되어 있다고 한다. Carney 등은 주요 우울증 환자에게 인지행동치료를 시행한 이후, 증상이 심했던 환자의 RMSSD는 증가했지만, 증상이 심하지 않았던 환자에서는 변화가 없었다고 보고했다(Carney 등 2000). 우리나라 연구 결과에서도 주요 우울증 환자에서 RMSSD가 유의하게 감소되어 있다고 보고하고 있다(Park 등 2004). 본 연구 결과에서, RMSSD는 우울증 환자군이 정상대조군보다 낮게 나왔으나 유의한 차이는 보이지 않았다.

TP는 VLF, LF, HF를 포함한 자율 신경계의 전체적인 활성 정도를 반영하며, 이는 자율 신경계 조절 능력을 반영한다. 대개 만성 스트레스나 질병이 있는 경우에 자율 신경계 조절 능력 저하로 건강한 상태에 비해 많이 감소한다고 알려져 있으며, 본 연구에서 TP는 환자군에서 낮게 나타났지만 유의하게 차이 나지는 않았다. VLF는 산소교환이 결여될 때 증가한다고 알려져 있으며, 5분 측정 방식에서는 임상적 해석을 하지 않는 경우가 많다. LF는 불안, 근심과 같은 정신적 스트레스와 관련되어 있으며, 교감신경 활동이 항진되어 있을 때 증가한다고 한다. 따라서 우울증 환자군에서 증가될 것을 기대해 볼 수 있으나 본 연구 결과에서는 유의미하지 않았다. HF는 부교감신경 활동에 대한 지표인데, 스트레스가 심하거나 심장 질환 시 낮게 나타난다고 하며, 본 연구 결과에서는 유의미하지는 않았다. LF/HF ratio는 교감신경과 부교감 신경 사이의 전체적인 균형 정도를 반영하며, 교감 신경의 활동도에 비례하고, 부교감 신경의 활동도에 반비례한다고 알려져 있다. 본 연구 결과에서는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. HRV data가 유의한 차이를 보이지 않은 것은, 우울증 증상의 심각도를 고려하지 않았거나, 진단이 불명확했거나, 다른 정신과적 질환을 제대로 배제하지 못했거나, HRV 측정이 정확히 이루어지지 않았거나, 집단의 크기가 작아서일 가능성을 생각해 볼 수 있다.

우울증과 ApEn의 관계에 대해 보고한 연구 결과는 많지 않다. 이전의 연구에서 우울증 환자군보다 정상인에서 ApEn이 높게 나왔으며, HAM-D score와 역상관관계를 보였다

(Vigo 등 2004 ; Kojima 등 2008). 하지만, 본 연구 결과에서는 ApEn이 정상군보다 우울증 환자군에서 유의하게 높게 나왔다. 앞서 연구와 다른 결과를 보인 것은, 환자군을 구성하는 사람들의 나이, 성별, 동반 신체질환의 영향을 고려해 보아야 할 것이다. 앞서 이루어진 두 연구에서는 협심증, 심근경색같은 심장 질환이 동반된 환자들, 투석환자들을 대상으로 하였지만, 본 연구에서는 HRV에 영향을 줄 만한 신체질환을 동반하지 않은 환자들을 대상으로 HRV를 시행하였기 때문에 다른 결과가 나왔을 것이라 사료된다. 이전 연구에서, 누운 자세보다 선 자세에서 ApEn이 감소한다고 알려져 있으며, 이는 교감신경이 활성화되어 HRV의 복잡성이 감소했기 때문이라고 말하고 있으며, 나이가 들수록 ApEn이 감소하는 경향이 있다고 한 연구 결과도 있다(Chaves 등 2008).

본 연구의 제한점은 첫째, 연구 대상의 표본의 수가 적었다는 점이다. 둘째, 우울증 환자군에서 유난히 비만 환자가 많았다는 점이다. 따라서 환자군의 혈중 지질 농도가 정상대조군에 비하여 유의하게 높았지만, 그 원인이 우울증이었는지 혹은 표본이 된 환자군이 유난히 비만 환자가 많아서였는지 감별하기 어려웠다. 셋째, 일반적으로 HRV가 나이가 들에 따라 감소한다고 알려져 있는데, 정상대조군 및 환자군의 연령대가 20~60대까지 넓어 나이에 따른 HRV의 차이를 구분할 수 없었다. 넷째, 아직은 HRV의 연구 자료가 많지 않아 측정과 해석에 대한 기준이 불명확할 수 있다. 다섯째, 우울증의 심각도에 따라 HRV의 연구 결과가 달라질 수 있는데 이에 대한 고려를 하지 못했다. 향후, 표본 수를 늘려 정상군과 환자군 사이의 인구사회적 변인의 차이를 교정하고 표본의 신뢰성을 높일 필요가 있다. 또, 우울증 환자에서의 치료 이후의 혈중 지질 농도나 HRV 결과의 변화에 대해 살펴볼 필요가 있겠다.

주요 우울증 환자에서 심장의 자율신경이상인 우울증의 호전여부, 약물과의 관련성, 신체적 질환이나 우울증 이외의 정신과적 질환이 동반되었을 때 HRV에 어떤 영향을 미칠 것인지 더 규명되어야 할 것 같다. HRV 분석을 통하여, 각종 다른 치료나 약물의 호전여부를 판단할 수 있는 연구가 축적되어야 할 것이다. HRV의 임상 상황에서의 실용적 사용을 위해 관련 연구에 대해 주목하여야 할 것이다.

## 요 약

**목 적 :** HRV 검사는 교감 신경과 부교감 신경의 억제 체제에 의해 조절되는 심박변이도를 측정하고 분석하는 도구로서, 현재 민감하고 비침습적인 도구로 인정받고 있다.

우울증 환자들은 불안, 우울과 같은 정신적 스트레스를 지속적으로 받으면서 자율신경계 억제 기전의 교란을 받게 된다. 우울증은 또 심혈관 질환의 이환과 사망률을 예측하는 독립적 예측인자라고 보고되고 있다. 본 연구에서는 HRV 검사를 통하여 정상인과 우울증 환자 사이에서 HRV와 lipid level 사이의 상관관계를 알아보려고 하였다.

**방 법 :** 2011년 7월부터 2012년 3월까지 서울의료원 정신건강의학과 우울증 클리닉에 내원한 외래 및 입원 환자 중, 만 19세 이상 65세 이하 환자(42명)를 대상으로 하였고, 환자와 나이, 성별을 일치시킨 병원에서 근무하는 직원 중 정신과 과거력과 신체 질환이 없는 사람(32명)을 대상으로, HRV, 혈중 지질 농도, HAM-A(hamilton anxiety scale), HAM-D(hamilton depression scale)를 조사하였다. 우울증 환자군과 정상대조군을 독립표본 t-검정 및 카이제곱-검정을 시행하여 비교하였다. Pearson 상관 분석을 이용하여 우울 증상의 심각도, HRV 세부지표, 혈중 지질 농도 간의 상관관계를 살펴보았다( $p < 0.05$ ).

**결 과 :** 우울증 환자군과 정상대조군 사이에 인구학적 변인은 차이가 없었으며, 우울증 환자군에게서 HAM-D & HAM-A 점수가 높았다. 혈중 지질 농도 검사에서, 우울증 환자군이 정상군보다 cholesterol, TG, LDL 수치가 유의하게 높게 측정되었다. HRV 시간영역 분석(time domain analyses)에서, 우울증 환자군이 정상군보다 SDNN이 낮게 나왔으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 한편, ApEn(approximate entropy)이 정상군보다 우울증 환자군에서 유의하게 높았으며, ApEn은 LDL, HAM-D, HAM-A와 유의한 상관관계를 보였다.

**결 론 :** 우울증 환자군의 HRV에서 ApEn이 정상대조군보다 높게 측정되었다. ApEn은 최근에 개발된 비선형적 분석으로 HRV 신호가 얼마나 복잡한지를 통계적으로 정량화한 수치이며, 데이터 양이 적고, 잡음이 많은 생리학적 데이터를 분석하기에 적합하다고 알려져 있다. 본 연구에서는 ApEn이 우울증 환자군에서 유의하게 높게 나왔으며, ApEn이 LDL, HAM-D, HAM-A와도 상관관계를 갖는 것으로 나타났다. 향후, HRV를 임상적 상황에서 실용적으로 사용하는 연구에 있어, ApEn을 새로운 평가 도구로서 주목할 필요가 있겠다.

**중심 단어 :** 우울증 · 심박변이도 · 근사 엔트로피 · 지질.

## REFERENCES

Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship Between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry* Res 2002;13:139-149.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4th Edition. Washington DC. APA press; 1994.

Anda RJ, Williamson D, Johnes D. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adult. *Epidemiology* 1993;4:285-294.

Bär KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G, Sauer H. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord* 2004;82:245-252.

Berger S, Kliem A, Yeragani V, Bär KJ. Cardio-respiratory coupling in untreated patients with major depression. *J Affect Disord* 2012;29: Epub ahead of print.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171.

Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-647.

Chaves PH, Varadhan R, Lipsitz LA, Stein PK, Windham BG, Tian, et al. J Physiological Complexity Underlying Heart Rate Dynamics and Frailty Status in Community-Dwelling Older Women. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1698-1703.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders*. New York State Psychiatric Institute: New York;1996.

Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and prognosis after myocardial infarction: determine predictive variables. *JAMA* 1993;279:1819-1861.

Guinjoan SM, Bernabo JL, Cardinali DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1995;58: 299-302.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.

Kojima M, Hayano J, Fukuta H, Sakata S, Mukai S, Ohte N, et al. Loss of fractal heart rate dynamics in depressive hemodialysis patients. *Psychosom Med* 2008;70:177-185.

Ignat CV, Julkunen J, Vanhanen H, Keskivaara P, Verkasalo M. Depressive symptoms and serum lipid fractions in middle-aged men: physiologic and health behavior links. *Psychosom Med* 2008;70:960-966.

Kim SY, Lee JH, Kim HN, Kim DK, Na Y, Baek KH, et al. Depression and Self-care Behavior in Patients with Diabetes Mellitus. *Korean Diabetes J* 2009;33:432-438.

Kim W, Woo JM, Chae JH. Heart Rate Variability in Psychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:176-184.

Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord* 2007;100:137-141.

Lehto SM, Ruusunen A, Niskanen L, Tolmunen T, Vuolteenainen S, Viinamäki H, et al. Elevated depressive symptoms and compositional changes in LDL particles in middle-aged men. *Eur J Epidemiol* 2010;25:403-409.

McCarty R, Athkinson M, Tiller W, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart-rate variability. *Am J Cardiol* 1996;76:1089-1093.

Moon JJ. A correlation of cognitive function, depression, suicidal idea and serum lipid levels in the elderly over sixty years of age.

- Korean J Biol Psychiatry 2010;17:210-217.
- Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord* 1998;48:115-124.
- Nahshoni E, Aizenberg D, Sigler M, Strasberg B, Zalsman G, Imbar S, et al. Heart rate variability increases in elderly depressed patients who respond to electroconvulsive therapy. *J Psychosom Res* 2004;56:89-94.
- Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 2004;45:129-134.
- O'Connor MF, Allen JJ, Kaszniak AW. Autonomic and emotion regulation in bereavement and depression. *J Psychosom Res* 2002; 52:183-185.
- Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994;266:1643-1656.
- Park YS, Lee KJ, Kim H, Chung YC. Autonomic Neurocardiac Function in Patients with Major Depressive Disorder: Using a Heart Rate Variability Test Battery. *Sleep Med Psychophysiol* 2004; 11:100-105.
- Pistorio E, Luca M, Luca A, Messina V, Calandra C. Autonomic nervous system and lipid metabolism: findings in anxious-depressive spectrum and eating disorders. *Lipids Health Dis* 2011; 10:192.
- Rechlin T. Decreased parameters of HR variation in amitriptyline treated patients: Low parameters in melancholic depression than in neurotic depression - a bipological marker? *Biol Psychiatry* 1994;36:705-707.
- Seppälä J, Vanhala M, Kautiainen H, Eriksson J, Kampman O, Mäntyselkä P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in subjects with melancholic and non-melancholic depressive symptoms. A Finnish population-based study. *J Affect Disord* 2012;136: 543-549.
- Skinner JE. Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defense system. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:88-94.
- Skinner JE. The role of the central nervous system in sudden cardiac death: heartbeat dynamics in conscious pigs during coronary occlusion, psychologic stress and intracerebral propranolol. *Intergr Physiol Behav Sci* 1994;29:355-361.
- Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998;21:719-724.
- Tulen JH, Bruijn JA, de Man KJ, Peplinkhuizen L, van der Meiracker AH, Man in't Veld AJ. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine and mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:135-145.
- Vigo DE, Nicola SL, Ladrón MS, Martínez-Martínez JA, Fahrer RD, Cardinali DP, et al. Relation of depression to heart rate non-linear dynamics in patients or 60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:756-760.
- Woo JM. The Concept and Clinical Application for the Measurement of Heart Rate Variability. *Korean J Psychosom Med* 2004; 12:3-14.
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991;37:35-46.
- Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.