

경피적 귀 미주신경 자극이 자율신경계의 활동 및 식후 혈당 변화에 미치는 영향

이한아^{1†} · 김현^{1†} · 김도용¹ · 이민주¹ · 조승관² · 김한성^{1*}

¹연세대학교 의공학과, ²지피헬스(주)

Effects of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on the Activity of Autonomic Nervous System and Postprandial Blood Glucose Levels

Hana Lee^{1†}, Hyun Kim^{1†}, Doyong Kim¹, Minjoo Lee¹, Seungkwon Cho² and Han Sung Kim^{1*}

¹Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, ²GFY Inc.

(Manuscript received 16 January 2023 ; revised 24 January 2023 ; accepted 25 January 2023)

Abstract: Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is known to be effective in improving symptoms of numerous diseases such as depression and epilepsy by increasing vagus nerve activity through electrical stimulation. The purpose of this study is to investigate the effect of vagus nerve stimulation on the activity of autonomic nervous system and the changes in postprandial blood glucose levels. Seven healthy adults participated in a non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation experiment. taVNS (25 Hz, 200 μ s, biphasic pulse) was applied to the cymba concha (taVNS group) or the earlobe (Sham-taVNS group) of the left ear. As autonomic nervous system signals, skin conductance level, skin temperature, and heart rate were recorded during the application of taVNS. Postprandial blood glucose changes due to food intake were recorded at 5 min intervals for 25 minutes after taVNS or sham-taVNS. The taVNS showed a significantly lower skin conductance level than the sham-taVNS ($p < 0.05$). The increase rate of postprandial blood glucose was significantly lower in the taVNS than in the sham-taVNS ($p < 0.05$). These results showed that taVNS reduced the activity of the sympathetic nerve system and alleviated early rise in postprandial blood glucose. Although further studies in diabetic patients are needed, this study suggest that taVNS has a potential for clinical use to improve postprandial blood glucose.

Key words: Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, autonomic nervous system, Postprandial blood glucose levels, Heart rate, Skin conductance level

I. 서론

미주신경(vagus nerve)은 10번째 뇌신경으로 80%는 구심성 신경 섬유로 이루어져 있으며, 20%는 원심성 신경 섬유로 이루어져 있다. 이 신경은 인체의 생리학적 기능을 조

절하고, 신경계, 내분비계, 면역계의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 신경으로 알려져 있다[1,2]. 특히 자율신경계의 주요 구성요소인 부교감신경의 대표적 신경으로 알려져 있어, 미주신경에 전기자극을 가하면 자율신경계를 구성하는 교감 및 부교감 신경의 길항 작용을 조절할 수 있다고 알려져 있다[3].

미주신경 자극(vagus nerve stimulation, VNS)의 주요 효능은 전기신호를 통해 뇌의 신경 활성도를 변화시켜 부교감 신경 활성화 및 교감 신경을 억제하는 것으로 알려져 있다. VNS를 이용한 치료로는 항우울, 심부전 및 부정맥, 심박 세동 억제 등에 대해 효능이 보고되었다[4-7]. 최근에는 체중

[†]Contributed equally to this work.

*Corresponding Author : Han Sung Kim

1 Yonseidae-gil, Wonju, Gangwon-do, 26493, Republic of Korea
Tel: +82-33-760-2913

E-mail: hanskim@yonsei.ac.kr

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2021R1A2C2093828).

감소, 지방량 감소, 식욕 감소 등 대사증후군을 조절한다는 여러 전임상 및 임상 연구들이 진행되었다[8]. 이러한 효과는 시상하부의 아치형 핵이 미주신경에 반응하여 공복감, 포만감 등을 중재하고, 세로토닌 및 멜라토닌 분비에 의해 유도됨으로써 나타난다고 보고되었다[9-11].

VNS를 인체에 적용하는 방법 중 하나인 침습적 방법은 외과적 수술을 통하여 흉부에 장치를 이식하여 양극성 전기 파동을 발생시켜 미주신경을 자극하는 방법으로 시행된다[12]. 수술 과정 중에는 일시적 심장 박출 장애가 발생할 수 있으며, 이식 후에는 감염, 경미한 통증, 기침, 목소리 변화 등의 부작용을 일으킬 수 있다고 알려져 있다[13-15]. 또한, 전류 자극의 세기가 과도할 경우에는 심실성 정지 및 완전 방실결절 차단이 일시적으로 발생했다는 사례가 있다[16].

최근 연구에 따르면, 구심성 미주신경이 분포하는 부분 중 이갑개(auricular concha)의 이갑개정(cymba concha) 부근에 경피적 전기자극(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)을 시행한 결과, fMRI 영상에서 침습적 VNS와 동일하게 뇌 영역이 활성화되는 것을 확인한 바 있다[17]. 외과적 수술을 필요로 하는 침습적 방법의 부작용을 최소화하며 유사한 효능을 얻을 수 있기 때문에 경피적 귀 미주신경 자극(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)을 이용한 연구들이 활발하게 진행되고 있다[18]. taVNS를 이용한 연구들은 주로 간질, 우울증 등 신경정신과적 질환에 대해 많이 진행되어왔지만, 대사증후군과 관련된 연구는 많이 부족한 실정이다[19,20]. 기존연구에 따르면, 식사 중 taVNS를 시행하면 식후 혈당 수치에는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 그렐린 수치를 감소시켜 장기적으로는 음식 섭취량을 조절하여 체중 감소 효과를 이끌어 낼 수 있

다고 보고하였다[21]. 당뇨 환자의 경우 식후 급격한 혈당 스파이크를 방지하거나 높은 혈당 변동성을 감소하기 위해 혈당 자가 모니터링을 통하여 적절한 시점에 투약함으로써 평균 혈당을 낮추기 위해 노력한다[22,23]. 하지만 앞서 언급한 연구에서는 식후 혈당 변동성을 관찰하기 위한 연속적인 혈당 측정이 이루어지지 않은 한계점이 있다.

따라서 본 연구는 당뇨병 질환 병력이 없는 성인을 대상으로 taVNS시행 여부에 따른 자율신경계의 변화와 식후 혈당 변화에 대해 연속적으로 측정함으로써 taVNS가 자율신경계와 식후 혈당 수치에 미치는 영향을 평가하기 위해 실시하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 당뇨병 진단 이력이 없고 정상 공복혈당을 가진 건강한 성인 남성 4명, 여성 3명으로 총 7명(평균 연령: 26.88 ± 4.32 세)이 참여하였다. 연세대학교 미래캠퍼스 생명윤리심의위원회에서 승인(1041849-202108-BM-118-01)을 받아 진행되었으며, 모든 실험 참가자들은 실험 절차와 유의사항을 안내받은 후, 자발적으로 실험 참여에 동의하였다. taVNS로 인해 근수축, 통증, 불쾌감이 느껴질 수 있음을 안내하였으며, 통증이나 불쾌감이 심할 경우 즉시 중단할 수 있도록 안내하였다.

2. 실험 과정

각 실험 참여자는 VNS 적용 위치에 따라 총 2회 참여하였으며, 2일 간격으로 1일 1회 실험을 진행하였다. 식후 혈

34

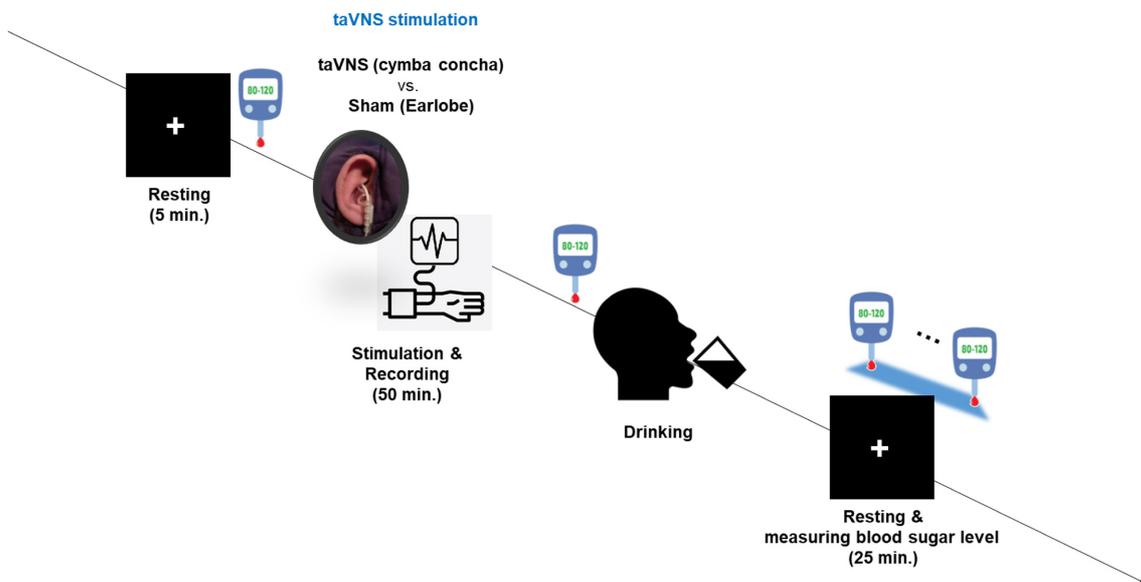


그림 1. 실험 과정
Fig. 1. Experimental design

당 변화를 측정하는 실험이기 때문에 실험 참여자는 8시간 이상 공복 이후 실험에 참여하였다.

실험 과정은 그림 1과 같다. 실험 전 편안하게 착석한 상태를 유지하게 하고, VNS 적용을 위한 전극 및 생체신호 측정을 위한 전극을 부착하였다. 5분 동안 휴지기의 광혈류량, 피부전도도, 피부온도 등의 생체신호를 측정한 후, 자극을 50분간 진행하였다. 자극 종료 직후 총 내용량 235 mL당 약 27 g의 당류가 함유된 음료(허쉬초콜릿드링크 프로틴, 매일유업(주), 대한민국)를 2개 섭취하도록 하였으며, 섭취 이후에는 25분간 식후 혈당 변화를 측정하였다.

3. 경피적 귀 미주신경 자극

전기자극 여부를 실험 참여자가 인지할 수 있기 때문에 본 연구에서 평가하고자 하는 taVNS는 왼쪽 귀의 이갑개정에 음극 전극을 부착하고, 대조군(Sham-taVNS)은 미주신경이 지나가지 않는 귓볼 부위에 음극 전극을 부착하여 전기자극을 시행하였다. 양극은 동일하게 왼쪽 어깨 상부에 부착하였다. 자극 강도는 자극 시행 전 가장 낮은 강도부터 높여가며 개인 별로 충분히 느낄 수 있지만 고통이 느껴지지 않는 강도로 설정하였다. 강도 이외의 파라미터는 자율신경계 변화에 효과를 보였던 기존 논문들의 파라미터를 토대로 25 Hz, 200 μ s의 이상성 전류(biphasic pulse)로 설정하였다[24,25]. 전기자극기로는 Stimio TENS(TC32, Stimio, France)를 사용하였으며, 50분간 자극을 진행하였다.

4. 설문 조사

taVNS 및 대조군 자극 시 발생할 수 있는 불편함이나 부작용을 관찰하고자 실험 종료 후 설문조사를 진행하였다. 기존 연구에서 경두개 전기자극(Transcranial electrical stimulation)을 평가할 때 사용한 지표와 동일하게 진행하였다[26]. 간지러움(Itching), 고통(Pain), 작열감(Burning), 온도감각(Warmth/Heat), 철맛(Metallic/Heat), 피로도(Fatigue/Decreased alertness)를 지표로 0~3점으로 평가하였다. 0점은 해당 불편함이 느껴지지 않음, 1점은 약간 느껴지는 정도, 2점은 어느정도 느껴지는 정도, 3점은 강하게 느껴지는 정도를 나타낸다.

5. 생체신호 측정

전기자극 동안의 자율신경계 활성화도 변화를 관찰하고자 자극 시작 5분 전부터 자극 종료 시까지 광혈류량, 피부전도도, 피부표면온도 세 가지 종류의 자율신경계 신호를 기록하였다. 왼팔 손목에 착용한 손목착용형 센서 Empatica E4 wristband(Empatica Srl, Milan, Italy)를 이용하여 자율신경계 신호를 1000 Hz의 샘플링주파수로 기록하였다. 생체신호 분석 시 1명은 데이터 잡음이 심하여 분석에서 제

외하였다. 광혈류량 신호는 1 Hz 고역통과필터를 적용 후, Peak 간 간격(Peak-to-peak interval, PPI)을 계산하였다. 이후 PPI에 역수를 취하여 심박수(Heart rate, HR) 신호를 얻었다. 이후 4 Hz로 다운샘플링하였다. 피부전도도 신호는 10 Hz, 피부표면온도 신호는 4 Hz로 다운샘플링하였다. 모든 신호는 자극 제시 이전 5분 동안의 신호 값 평균을 기준값으로 보정하여 자극 제시 이전 대비 신호의 변화율(Relative change)을 계산하였다.

광혈류량 신호 및 피부전도도 신호로부터 자율신경계의 활성화도를 나타내는 생체지표를 추출하였다. 심전도(ECG) 신호의 R-R interval로부터 계산한 저주파수 성분은 교감신경 활동에 관한 지표, 고주파수 성분은 부교감신경 활동에 관한 지표임이 알려져 있다. 이에 광혈류량 신호로부터 얻은 피크간 간격(PPI) 신호의 주파수 성분을 계산하여 자극 중 저주파수 성분(LF: 0.03~0.15 Hz) 및 고주파수 성분(HF: 0.15~0.4 Hz)의 평균값을 생체지표로 추출하였다. 또한 저주파수 성분과 고주파수 성분의 비율(LF/HF)을 계산하여 생체지표로 추출하였다. 이는 교감신경과 부교감신경 활성화도의 균형을 반영하는 것으로 알려져 있다[27].

피부전도도 신호는 크게 tonic 성분과 phasic 성분으로 구분된다. Tonic 성분은 수초에서 수분동안 느리게 변화하는 활동(Skin conductance level, SCL)을 의미하며, phasic 성분은 외부 자극에 의해 1초 이내의 매우 빠른 변화를 보이는 피부전도반응(Skin conductance response, SCR)을 의미한다. 피부전도반응은 배경신호에서 버스트 파형(burst)으로 나타나며 burst 파형의 진폭, 발생횟수 등을 생체지표로 추출한다. 이를 위해 먼저 피부전도도 신호에서 평균값을 빼서 신호의 DC level을 0으로 맞춘 후 1차미분을 한 신호와 바틀렛 윈도우와의 컨볼루션을 통해 피부전도반응 신호를 얻었다. 피부전도반응 신호 중 최대 진폭값의 10%에 해당하는 값을 역치값으로 설정하여 이보다 높은 신호가 검출될 경우 burst가 발생한 것으로 판단하였다. 자극 중 Burst 파형 발생횟수 및 검출된 burst 파형들의 진폭 평균값을 생체지표로 추출하였다.

6. 혈당 측정

공복혈당 및 식후 혈당 변화를 측정하기 위해 최초 실험을 진행하기 전, 실험 참가자는 연속혈당 측정 센서(FreeStyle Libre; Abbott Diabetes Care, Witney, Oxon, UK)를 왼팔 상완 하부에 부착하도록 하였다. 실험시작 전 연속혈당 측정 센서를 통해 공복혈당을 기록하였으며, 자극 종료 후 음료 섭취가 마친 시점부터 5분 간격으로 식후 혈당을 기록하였다.

7. 통계 분석

모든 데이터는 전체 실험 참가자에 대한 평균 \pm 표준편차

형태로 나타 나타냈으며 IBM SPSS/WIN25 통계프로그램을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 자율신경계 신호의 변화율 및 생체지표에 대해 taVNS 자극조건 간 차이를 비교하고자 윌콕슨 순위-합 검정을 수행하였다. 음료수 섭취 이후 매 5분마다 기록한 식후혈당의 taVNS 자극조건과 시점에 따른 변화는 반복측정 분산분석을 이용하여 분석을 수행하였다. Mauchly 구형성 검정 결과 구형성을 만족하지 않을 경우 다변량검정을 수행하였다. 유의수준이 0.05 이하인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 각 통계 분석은 SPSS statistics 25(SPSS, IBM, USA)를 사용하였다.

III. 연구 결과

1. taVNS에 대한 불편도 설문 평가

그림 2는 taVNS 시행 후 실험 참가자들이 진행한 자극의 불편도에 대한 설문 조사 결과를 나타낸다. 자극 시행 후, 모든 실험 참가자들은 가려움, 작열감, 발열감, 철맛 등에 대한 불편함을 느끼지 않았다. 7명 중 1명은 경미한 통증이 나타난다고 설문하였으며, 5명은 자극 후 경미한 피로감이 느껴진다고 답하였다. 모든 증상에 대해 평균 점수가 1점 이하로 나타나 taVNS에 대한 사용자의 불편함은 낮은 것으로 보인다.

2. taVNS가 자율신경계 신호 변화율에 미치는 영향

그림 3은 전기적 자극 시 taVNS 자극 조건에 따라 전체 참가자들의 자율신경계 신호의 변화율 평균을 나타낸다. 광혈류량 신호를 제외한 피부전도도 및 피부표면온도 신호는 자극 이전 대비 자극 시 신호의 진폭값이 증가하였다. 피부전도도는 피부의 땀샘에서 배출되는 땀으로 인한 피부의 전기전도도 변화를 기록한 것으로 피부의 땀샘은 교감신경계의 통제 하에 있으며, 교감신경계 활성화에 의해 땀 배출이 증

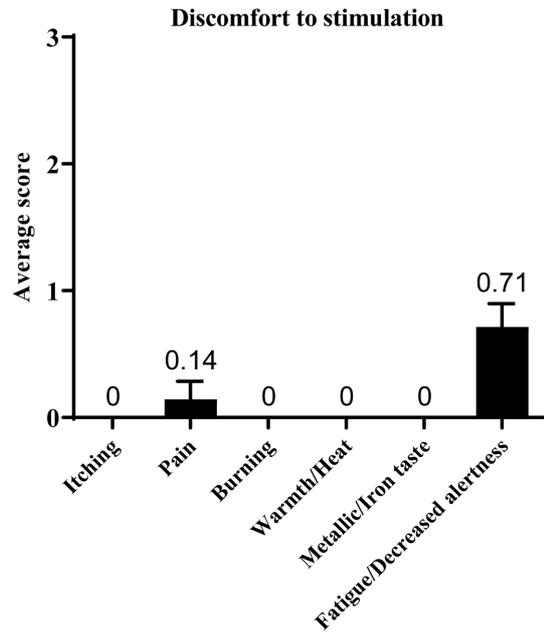


그림 2. taVNS에 대한 불편도 설문조사 결과
Fig. 2. Questionnaire to assess discomfort with taVNS

가할 경우 전기적 전도율이 높아지게 된다[28]. 피부표면온도(Skin temperature, SKT)는 피부의 표면에서 측정된 온도로서 피부의 땀샘과 함께 교감신경계의 지배를 받으며, 교감신경계 활성화 시 모세혈관 수축으로 인해 열 발산이 방지되어 피부표면온도가 증가한다. 피부표면온도는 외부 온도에 따라 체온 항상성 조절에 의한 영향을 받기도 한다. 표 1은 자극 중 자율신경계 신호의 평균 변화율 및 평균 변화율에 대한 윌콕슨 순위-합 검정결과를 나타낸다. 피부전도도의 평균 변화율은 taVNS 자극 시 Sham-taVNS 자극에 비해 $52.85 \pm 59.44\%$ 만큼 낮은 값을 보였으며, 심박 변화율은 $8.29 \pm 23.49\%$ 만큼 높은 값, 피부표면온도는 $2.03 \pm 3.35\%$ 만큼 낮은 값을 보였다. 이 중 피부전도도의 평균변화율은 taVNS

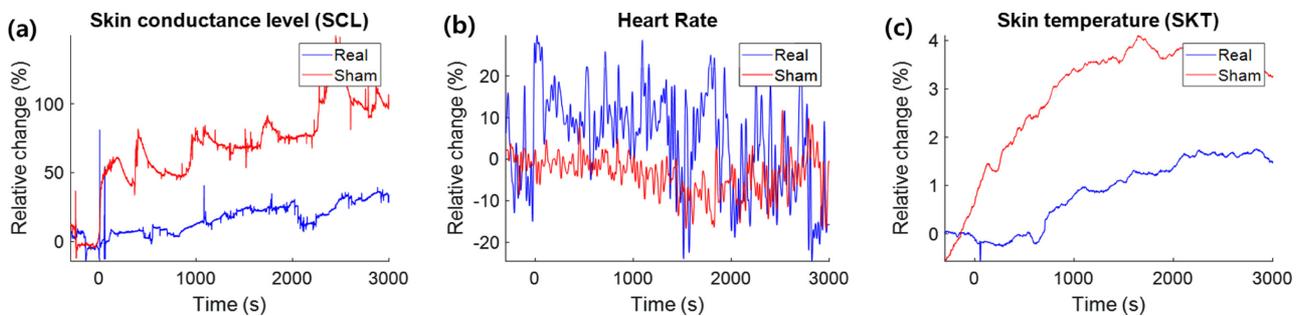


그림 3. taVNS 동안의 자율신경계 신호 변화(파랑: taVNS 자극, 빨강: Sham-taVNS 자극) (a) 피부전도도 변화 (b) 심박수 변화 (c) 피부표면온도 변화

Fig. 3. Relative change of physiological signal during taVNS (blue line denotes taVNS condition, red line denotes Sham-taVNS condition) (a) Skin conductance level (b) Heart rate (c) Skin temperature

표 1. 각 자율신경계 신호 상대적 변화율에 대한 윌콕슨 순위-합 검정 결과. *: 유의수준 0.05 이하

Table 1. Wilcoxon rank-sum test for each relative change of physiological signal. SCL=skin conductance level; HR=heart rate; SKT=skin temperature; *: $p < 0.05$

Variable	taVNS	Sham-taVNS	Rank sum	<i>p</i>
SCL	16.07±34.39	68.92±57.01	38	0.036*
HR	4.67±18.65	-3.61±6.93	55	0.645
SKT	0.85±3.39	2.88±3.38	45	0.191

표 2. 자율신경계 생체지표에 대한 윌콕슨 순위-합 검정 결과

Table 2. Wilcoxon rank-sum test for each biological indicator. SCR=skin conductance response; HRV=heart rate variability; LF=low-frequency component of HRV; HF=high-frequency component of HRV; LF/HF=ratio of low-frequency and high-frequency component of HRV

Variable	taVNS	Sham-taVNS	Rank sum	<i>p</i>
SCR occurrence	12.43±10.55	21±22.09	53.5	0.565
SCR amplitude	0.03±0.02	0.1±0.11	42	0.104
HRV LF	57.84±29.48	49.5±9.81	56	0.690
HRV HF	52.69±26.23	44.59±6.73	55	0.645
HRV LF/HF	1.1±0.08	1.11±0.08	51	0.451

자극 조건 간 차이가 통계적으로 유의하였으며($p=0.0364$), 심박수 및 피부표면온도의 평균 변화율은 자극 조건 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. taVNS가 자율신경계 관련 생체신호에 미치는 영향

표 2는 광혈류량 신호 및 피부전도도 신호로부터 추출한 생체지표 및 생체지표에 대한 윌콕슨 순위-합 검정결과를 나타낸다. 피부전도반응은 자극에 의해 단기간에 변화하는 피부전도도 반응으로 외부자극에 대한 각성수준이 높은 경우 피부전도반응의 발생횟수 및 진폭이 높아진다[29,30]. 피부전도반응 발생횟수는 taVNS 자극 시 Sham-taVNS 자극에 비해 8.57 ± 20.74 회 낮게 발생하였으며, 피부전도반응 진폭 크기의 경우 taVNS 자극 시 Sham-taVNS 자극에 비해 0.07 ± 0.11 만큼 낮았다. 심박변이도의 저주파수 성분은 교감신경계 및 부교감신경계의 활성화도, 고주파수 성분은 부교감신경계 활성화도, 저주파수 대 고주파수 성분은 자율신경계의 균형을 반영하는 것으로 알려져 있다. 심박변이도의 저주파수 성분은 taVNS 자극 시 Sham-taVNS 자극에 비해 8.34 ± 22.65 dB 만큼 높았으며, 고주파수 성분은 8.1 ± 22.09 dB 만큼 높았다. 이는 taVNS 자극 시 부교감신경계의 활성화로 인해 저주파수 성분 및 고주파수 성분이 증가한 것으로 추정된다. 저주파수 성분 대 고주파수 성분은 taVNS 자극 시 Sham-taVNS 자극에 비해 0.01 ± 0.06 만큼 낮았다. 통계분석 결과 어떠한 생체지표도 taVNS 자극 조건 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

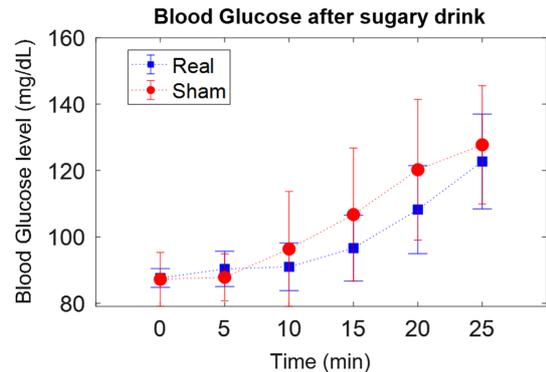


그림 4. 시간에 따른 식후혈당 변화 (파랑: taVNS 자극, 빨강: Sham-taVNS 자극)

Fig. 4. Change of postprandial blood glucose level over time (blue line denotes taVNS stimulation, red line denotes Sham-taVNS stimulation)

4. taVNS 적용 여부에 따른 식후 혈당 변화

그림 4는 음료수 복용 후 25분동안 매 5분간 기록한 식후혈당 변화를 나타낸다. taVNS 자극 시 식후혈당이 Sham-taVNS 자극 대비 혈당 증가속도가 느린 것을 확인하였다. 시점의 주효과($W=.00, p=.000$) 및 시점과 taVNS 자극조건의 상호작용 효과($W=.00, p=.001$)에 대한 구형성 검정결과 모두 구형성 가정을 만족하지 않았기에 다변량검정을 수행하였다. 표 3은 식후혈당의 taVNS 자극 조건 및 시점에 대한 다변량검정 분석결과를 나타낸다. 검정 결과 taVNS 자극 조건에 대한 주효과는 유의하지 않았으며($p=0.348$), 시간에 대한 주

표 3. 식후혈당에 대한 다변량 검정 결과. *: 유의수준 0.05 이하, **: 유의수준 0.01 이하
Table 3. Multivariate tests (Wilks' lambda) for the postprandial blood glucose level. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Effect	Wilks' λ	F	Hyp. df	Error df	Sig.
Stimulation type	0.874	1.012	1	7	0.348
Time	0.022	27.118	5	3	0.011*
Stimulation type \times Time	0.019	30.611	5	3	0.009**

효과는 유의하였다($p=0.011$). 시간, 자극조건의 상호작용 효과는 유의한 것으로 나타났다($p=0.009$). 이는 시점에 따른 식후혈당이 차이가 있었으며, taVNS 자극 조건 별로 시점에 따른 식후혈당 변화가 차이가 있었음을 의미한다.

IV. 고찰 및 결론

본 연구는 경피적 귀 미주신경자극에 따른 자율신경계 변화와 체내 혈당조절능력 개선에 효과를 보이는지 검증하고자 하였다. 위약 효과를 배제하기 위해 자극 부위만 다르게 하여 전기자극을 가하였으며, 실제 미주신경자극과 허위 미주신경자극 시 자율신경계 활동 및 식후혈당을 기록하여 자극 조건 간 차이가 있는지 관찰하였다. 자율신경계 활동에 대한 지표로 광혈류량 측정을 통한 심박변이도 관찰, 피부 전기전도도, 피부표면온도를 관찰하였으며, 식후 혈당 변화는 음료 섭취 후 5분 간격으로 25분간 기록하였다.

본 연구에서는 미주신경 자극을 위해 귀의 이갑개정 부근의 피부에 전기자극을 가하는 방식을 적용하였다. 귀는 해부학적 위치에 따라 미주신경 외에도 대이신경, 귀측두신경 등 비미주신경들이 지나가는 것으로 알려져 있지만, 이갑개정 위치의 경우 100% 미주신경의 지배를 받는다고 보고되었다[31]. 특히 귀를 지나가는 신경은 피부로부터 1~1.5 mm 깊이에 위치하기 때문에 비침습적 전기자극으로 신경 자극이 가능하다는 장점이 있다[32]. 현재까지 taVNS 적용 연구들에 따르면, 25 Hz의 주파수에서 가장 생리학적 효과가 높으며, 왼쪽 귀의 taVNS 적용이 더 안전하다고 알려져 있다[33]. 이전의 전임상 연구에서 오른쪽 귀의 taVNS로 서맥이 유발될 수 있음이 입증됨에 따라 많은 연구들이 왼쪽 귀의 taVNS 적용을 택해왔으나, 최근 연구에서는 오른쪽 귀의 taVNS가 심각한 부작용을 유발하지는 않는다고 보고하였다[34-36]. 본 연구에서는 대다수의 연구들을 토대로 25 Hz의 taVNS를 왼쪽 귀에 적용하였으며, 심박수 측정 결과에서 taVNS에 따른 부작용으로 판단될 수 있는 비이상적 신호는 관찰되지 않았다. 또한, taVNS 적용 후 자극의 불편함에 대해 설문을 진행한 결과에서는 1명에게서만 경미한 통증이 느껴진다고 하여 자극에 대한 통증은 거의 없는 것으로 나타났다. 일부 참가자들은 경미한 피로감을 느꼈는데, 이는 1회 실험 시 소요되는

약 80분의 시간동안 정확한 생체신호 측정을 위해 움직임을 최소화한 채 진행되었기에 나타났을 것으로 판단되며, 자극 자체에 대한 불편함은 거의 없는 것으로 보인다.

taVNS에 따른 자율신경계 변화를 관찰한 결과에서는 교감신경 활성이 감소하였다. 피부전도도 신호에 대한 통계분석결과 taVNS 자극 시 피부전도도가 Sham-taVNS 자극 대비 유의하게 낮게 나타났다. 피부전도도는 교감신경계 반응을 나타내므로 taVNS 자극 시 교감신경계 활성도가 감소하였음을 의미한다. 자율신경계의 교감신경과 부교감신경은 서로 길항작용 관계에 있으므로 미주신경자극 시 부교감신경의 활성으로 인해 피부전도도가 낮아진 것으로 판단된다[3]. 하지만 심박변이도 및 피부전도반응 지표에서는 taVNS 자극 조건 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 심박변이도는 심장의 자율신경계 반응을 반영하며, 교감신경과 부교감신경에 의해 조절된다. 선행연구에서는 taVNS 자극 시 심박변이도가 별다른 변화를 보이지 않는 것으로 보고하였으며, 장기간의 taVNS 적용이 이루어져야 심박변이도가 변화한다고 주장하였다[37]. taVNS를 통해 심박변이도의 변화를 확인하였던 기존 연구들에 의하면 최소 3일 이상 연속적으로 시행한 것으로 보고되었다[38,39]. 본 연구에서는 1회, 50분의 자극으로만 진행하였기 때문에 심박변이도에 큰 차이가 나타나지 않은 것으로 보인다. 또한, taVNS 자극 초기에 일시적으로 피부전도도가 증가하는 것을 미루어 볼 때, 전기적 자극이 실험 참가자의 긴장을 유발하여 교감신경이 자극되었을 것으로 추정된다. 장기간의 taVNS 시행 후, 실험 참가자의 전기적 자극에 대한 민감성이 낮아지게 되면 부교감신경이 활성화되어 이를 반영하는 생체지표가 유의하게 변화할 것으로 예상된다.

본 연구를 통해 가장 변화가 뚜렷하게 나타난 지표는 taVNS에 따른 식후 혈당 변화이다. 그림 4와 표 3의 결과에서 보이는 것과 같이 본 연구에서는 식후혈당의 미주신경자극 조건 및 시점에 대한 다변량검정 분석을 통해 미주신경자극 조건에 따른 식후혈당의 변화가 차이가 있음을 보였으며, taVNS를 적용하였을 때 식후 혈당의 증가속도가 낮아진 것을 알 수 있다. 선행연구에서는 미주신경 자극 시 식후 혈당에 변화가 없으며, 인슐린 및 인슐린 생산지표인 C-펩타이드 분비를 촉진, 식욕을 촉진하는 호르몬인 그렐린 분비를 감소시키는 것

으로 보고한 바 있다[21]. 이러한 연구 결과를 바탕으로 본 연구에서는 taVNS에 따라 인슐린 분비 증가로 인해 혈당의 체내흡수율이 높아져 혈당이 느리게 증가하였을 것으로 판단된다. 또한, 다수의 taVNS 관련 임상 연구들은 몇 주 혹은 수 개월동안 taVNS를 시행하여 이에 대한 효능 평가를 진행하였는데[40], 본 연구에서는 1회의 taVNS 적용만으로 식후 혈당 증가를 낮출 수 있었다. 추가적인 연구를 통해 taVNS의 단기 시행과 장기간 시행 간의 효능 차이에 대해서도 비교해 볼 필요가 있다. 또한, 본 연구에서는 20대의 건강한 성인들을 대상으로 진행하였기 때문에 당뇨 환자들에 대한 포도당 내성 개선 가능성 관련 연구가 필요할 것으로 보인다. 따라서 추후 연구에서는 다양한 연령층의 피실험자를 다수 모집, taVNS 자극군과 Sham-taVNS 자극군으로 무작위 배정하여 장기간에 걸친 이중맹검 임상시험을 통해 taVNS에 대한 혈당조절능력 개선에 대한 장기적 효과를 검증할 필요가 있다.

본 연구에서는 비침습적 미주신경자극 및 비침습적 혈당 측정을 통해 미주신경자극 시 혈당 조절 능력이 개선됨을 보였다. 당뇨병 환자에 대한 재택치료 수단으로써 경피 귀 미주신경자극기의 임상 활용 가능성 및 혈당조절능력 개선 가능성이 높을 것으로 기대된다. 이를 위해 당뇨 환자들을 대상으로 장기간의 taVNS 적용 후, 혈당 조절 능력 개선에 대한 효능에 대해 살펴보는 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

- [1] De Couck M, Cserjesi R, Caers R, Zijlstra W, Widjaja D, Wolf N, Luminet O, Ellrich J, Gidron Y. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Autonomic Neuroscience*. 2017;203:88-96.
- [2] Howland RH. Vagus nerve stimulation. *Current behavioral neuroscience reports*. 2014;1(2):64-73.
- [3] Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1993;21(3):245-311.
- [4] Krahl SE, Senanayake SS, Pekary AE, Sattin A. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action. *Journal of psychiatric research*. 2004;38(3):237-40.
- [5] Furmaga H, Shah A, Frazer A. Serotonergic and noradrenergic pathways are required for the anxiolytic-like and antidepressant-like behavioral effects of repeated vagal nerve stimulation in rats. *Biological psychiatry*. 2011;70(10):937-45.
- [6] De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *European heart journal*. 2011;32(7):847-55.
- [7] Yu L, Scherlag BJ, Li S, Fan Y, Dyer J, Male S, Varma V, Sha Y, Stavrakis S, Po SS. Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: a non-invasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2013;10(3):428-35.
- [8] Banni S, Carta G, Murru E, Cordeddu L, Giordano E, Marrosu F, Puligheddu M, Floris G, Asuni GP, Cappai AL. Vagus nerve stimulation reduces body weight and fat mass in rats. 2012.
- [9] Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59(3):373-84.
- [10] Wang S, Zhai X, Li S, McCabe MF, Wang X, Rong P. Transcutaneous vagus nerve stimulation induces tidal melatonin secretion and has an antidiabetic effect in Zucker fatty rats. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124195.
- [11] Cabýoglu MT, Ergene N, Tan U. The treatment of obesity by acupuncture. *International journal of neuroscience*. 2006;116(2):165-75.
- [12] Chae J-H, Pae C-U, Bahk W-M, Jun T, Kim K-S, George M-S. Application of vagus nerve stimulation in neuropsychiatry. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2001:371-80.
- [13] Handforth A, DeGiorgio C, Schachter S, Uthman B, Naritoku D, Tecoma E, Henry T, Collins S, Vaughn B, Gilmartin R. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51(1):48-55.
- [14] Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell Jr WH. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*. 1999;40(10):1452-4.
- [15] Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2002;1(8):477-82.
- [16] Kim YK, Hwang GS, Huh IY, Seo HS, Kang SJ, Jung SM, Hahm KD, Han SM. Complete Atrioventricular Nodal Block in Patient Undergoing Left Vagus Nerve Stimulation: A case report. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2005;49(4):578-80.
- [17] Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain stimulation*. 2015;8(3):624-36.
- [18] Rong P-J, Fang J-L, Wang L-P, Meng H, Liu J, Ma Y-g, Ben H, Li L, Liu R-P, Huang Z-X. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012;12(1):1-6.
- [19] Rong P, Liu J, Wang L, Liu R, Fang J, Zhao J, Zhao Y, Wang H, Vangel M, Sun S. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: a nonrandomized controlled pilot study. *Journal of Affective Disorders*. 2016;195:172-9.
- [20] Hamer HM, Bauer S. Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Epilepsy research*. 2019;153:83-4.
- [21] Kozorosky EM, Lee CH, Lee JG, Nunez Martinez V, Padayachee LE, Stauss HM. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation augments postprandial inhibition of ghrelin. *Physiological Reports*. 2022;10(8):e15253.
- [22] Kirk JK, Stegner J. Self-monitoring of blood glucose: practical aspects. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(2):435-9.
- [23] Rhee EJ. The effects of postprandial hyperglycemia on glu-

- cose control. *The Journal of Korean Diabetes*. 2012;13(1):23-6.
- [24] Tobaldini E, Toschi-Dias E, Appratto de Souza L, Rabello Casali K, Vicenzi M, Sandrone G, Cogliati C, La Rovere MT, Pinna GD, Montano N. Cardiac and peripheral autonomic responses to orthostatic stress during transcutaneous vagus nerve stimulation in healthy subjects. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(4):496.
- [25] Badran BW, Alfred BY, Adair D, Mappin G, DeVries WH, Jenkins DD, George MS, Bikson M. Laboratory administration of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): technique, targeting, and considerations. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2019(143):e58984.
- [26] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen L, Dowthwaite G, Ellrich J, Flöel A. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(9):1774-809.
- [27] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*. 1984;2(3):S383-5.
- [28] Cho YC, Kim MS. Characteristics in HRV (heart rate variability), GSR (galvanic skin response) and skin temperature for stress estimate. *Journal of the Korea Industrial Information Systems Research*. 2015;20(3):11-8.
- [29] Lidberg L, Wallin BG. Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses. *Psychophysiology*. 1981;18(3):268-70.
- [30] Bini G, Hagbarth K, Hynninen Pt, Wallin B. Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *The Journal of physiology*. 1980;306(1):537-52.
- [31] Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy*. 2002;15(1):35-7.
- [32] Bermejo P, López M, Larraya I, Chamorro J, Cobo J, Ordóñez S, Vega J. Innervation of the human cavum conchae and auditory canal: anatomical basis for transcutaneous auricular nerve stimulation. *BioMed research international*. 2017;2017.
- [33] Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, DeVries WH, Austelle CW, McTeague LM, George MS. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: a concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain stimulation*. 2018;11(3):492-500.
- [34] Keute M, Ruhnau P, Heinze H-J, Zaehle T. Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129(9):1789-95.
- [35] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part II. Headache: *The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(2):259-66.
- [36] Kreuzer PM, Landgrebe M, Husser O, Resch M, Schecklmann M, Geisreiter F, Poepl TB, Prasser SJ, Hajak G, Langguth B. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:70.
- [37] Wolf V, Kühnel A, Teckentrup V, Koenig J, Kroemer NB. Does transcutaneous auricular vagus nerve stimulation affect vagally mediated heart rate variability? A living and interactive Bayesian meta-analysis. *Psychophysiology*. 2021;58(11):e13933.
- [38] Dalgleish AS, Kania AM, Stauss HM, Jelen AZ. Occipitoatlantal decompression and noninvasive vagus nerve stimulation slow conduction velocity through the atrioventricular node in healthy participants. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021;121(4):349-59.
- [39] Kania AM, Weiler KN, Kurian AP, Opena ML, Orellana JN, Stauss HM. Activation of the cholinergic antiinflammatory reflex by occipitoatlantal decompression and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021;121(4):401-15.
- [40] Yap JY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameleva T. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. *Frontiers in Neuroscience*. 2020:284.