

만성 폐쇄성 폐질환 환자의 자율신경 장애

영남대학교 의과대학 내과학교실

신경철, 이관호, 박혜정, 신창진, 이충기, 정진홍, 이현우

= Abstract =

Dysfunction of Autonomic Nervous System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

Kyeong Cheol Shin, M.D., Kwan Ho Lee, M.D., Hye Jung Park, M.D.,
Chang Jin Shin, M.D., Choong Ki Lee, M.D., Jin Hong Chung, M.D.,
Hyun Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Background : Neural control of airway function is through parasympathetic, sympathetic and non-adrenergic, non-cholinergic mechanisms. The autonomic nervous system controls the airway smooth muscle tone, mucociliary system, permeability and blood flow in the bronchial circulation and release of mediators from the mast cells and other inflammatory cells. The cardiovascular and respiratory autonomic efferent fibers have a common central origin, so altered cardiovascular autonomic reflexes could reflect the altered respiratory autonomic status. Therefore, we performed this study to assess the autonomic abnormality and determine the correlating factors of severity of autonomic neuropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using easily reproducible cardiovascular autonomic reflex function test.

Method : The study included 20 patients with COPD and 20 healthy persons obtained on Health Promotion Center in Yeungnam university hospital. All the patients had history and clinical features of COPD as defined by the American Thoracic Society. Any patients with myocardial ischemia, cardiac arrhythmia, hypertension, central or peripheral nervous system disease, diabetes mellitus, or any other diseases known to produce autonomic neuropathy, has excluded. The autonomic nervous system function tests included three tests evaluating the parasympathetic system and two tests evaluating the sympathetic system. And also all subjects were subjected to pulmonary function test and arterial blood gas analysis.

Results : Autonomic dysfunction was more commonly associated with patients with COPD than healthy person. The parasympathetic dysfunction was frequent in patient with COPD, but sympathetic dysfunction seemed preserved. The severity of parasympathetic dysfunction in patients with COPD was correlated with

the degree of duration of disease, smoking, reductions in the value of FEV₁ and FVC, and arterial hypoxemia but no such correlation existed for age, type of COPD, FEV₁/FVC, or PaCO₂.

Conclusion : There is high frequency of parasympathetic dysfunction associated with COPD and the parasympathetic abnormality in COPD is increased in proportion to severity of airway disease. In COPD, parasympathetic dysfunction probably does not the cause of disease, but it may be an effect of disease progression. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 317-326)

Key words : Chronic obstructive pulmonary diseases, Autonomic dysfunction.

서 론

만성 폐쇄성 폐질환 환자와 천식 환자의 기도폐쇄는 주로 기도 평활근의 수축상태, 기도벽의 두께, 폐 탄성 반동, 점액 과다분비 등에 의하여 결정된다¹⁾. 자율신경은 기도 평활근의 조절뿐만 아니라 점막하선의 점액분비에 영향을 미치고, 기관지 순환 혈류와 혈관의 투과성, 비만 세포 및 다른 염증 세포들로부터 매개물질 분비에 영향을 주기도 한다²⁾. 이러한 자율신경 기능 장애는 기도 협착, 기도 부종, 점액 과다분비 등을 유발하여 기도 폐쇄를 일으킨다³⁾.

자율신경 장애는 흥분기전과(cholinergic, alpha-adrenergic or noncholinergic, excitatory substance) 억제기전(beta-adrenergic or nonadrenergic inhibitory substance)의 불균형에 의하여 발생하고 자율신경 장애는 기도뿐만 아니라 전신적으로 나타난다⁴⁾. 실제로 호흡기의 자율신경 장애를 정확하게 측정하기는 어려우며 호흡기의 자율신경 장애를 간접적으로 평가하기 위하여 호흡기 자율신경과 동일한 신경섬유를 갖고 있는⁵⁾ 심혈관계의 자율신경기능 장애 검사가 이용되고 있다⁶⁾.

Gross 등⁷⁾은 폐기종 환자의 기관지 확장에 부교감신경 억제제와 교감신경 흥분제가 동일한 경로를 통하여 작용함을 밝혔고, Raaijmakers 등⁸⁾은 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 폐조직에서 정상인 보다 무스카린성 수용체의 수가 감소해 있음을 밝히는 등 만성 폐쇄성 폐질환의 자율신경기능 장애를 보고하고 있다.

저자들은 비관혈적이고 안전하며 쉽게 측정할 수 있

는 심혈관계 자율신경 검사를 실시하여 만성 폐쇄성 폐질환의 자율신경 장애 유·무를 확인하고, 자율신경 장애 정도와 관계 있는 요인들을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

만성 폐쇄성 폐질환 환자군은 영남대학교 의과대학 부속병원에서 만성 폐쇄성 폐질환으로 치료받고 있거나 만성 폐쇄성 폐질환으로 처음 진단 받은 환자 20명으로 하였으며 건강한 대조군은 건강진단 센터에서 건강한 것으로 판정 받은 20명으로 하였다. 만성 폐쇄성 폐질환은 American Thoracic Society에서 정의에 따랐으며 허혈성 심장질환, 부정맥, 고혈압, 중심성 혹은 말초성 신경 장애, 당뇨병, 간경변, 신부전, 악성 종양 및 저나트륨혈증 등과 같은 자율신경 장애를 유발하는 것으로 알려진 경우는 모두 제외시켰다. 대조군은 건강진단 센터에서 말초 혈액 도말검사, 흉부 X-선 촬영, 심전도 검사 및 생화학적 검사에서 정상이었으며 알레르기성 질환 및 자율신경 장애 병력이나 가족력이 없는 사람으로 하였다.

2. 방 법

자율신경 기능에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제는 검사 2주전 투약을 중지하였으며, 자율신경 기능의 일

Table 1. Normal, borderline, and abnormal values in tests of cardiovascular autonomic function

	Normal	Borderline	Abnormal
Parasympathetic nerve function test			
HR to valsalva(Valsalva ratio)	>1.21	1.11-1.20	<1.10
HR variation during deep respiration (max-min HR : beats/min)	>1.5	11-14	<10
HR to immediate standing(30 : 15 ratio)	>1.04	1.01-1.03	<1.00
Sympathetic nerve function test			
BP to standing (fall in systolic BP)	<10	11-29	>30
BP to handgrip(Rise in diastolic BP)	>16	11-15	<10

*Ewing DJ, Clarke BF : *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy*. Brit Med 285 : 916, 1982

Table 2. Lung function of subjects

Lung function	Control	COPD
n	20	20
Age(years)	53.9±4.5	60.4±9.4
Heights(cm)	163.9±6.2	165.1±7.0
FEV ₁ (%)	118.4±13.6	46.9±17.7*
FVC(%)	111.4±11.1	61.9±20.6*
FEV ₁ /FVC(%)	106.8±18.9	59.0±10.1*
PEFR(L/S)	7.4±1.3	2.8±1.2*

간 변동률 줄이기 위해 아침 10시부터 11시 사이에 검사를 시행하였다. 자율신경 검사는 Ewing과 Clark⁹⁾ 의한 방법을 사용하였으며, 부교감신경 검사는 Valsalva 수기 동안의 가장 짧은 R-R 간격에 대한 Valsalva 수기 후 가장 긴 R-R 간격의 비를 나타내는 Valsalva ratio, 1분당 6회의 심호흡시 최대 심박동수와 최소 심박동수의 차이, 누워 있다가 즉시 일어설 때 15번째 심박동 혹은 그 주위의 가장 짧은 R-R간격에 대한 30번째 심박동 혹은 그 주위의 가장 긴 R-R간격의 비를 나타내는 30 : 15 비의 3가지를 시행하였고, 교감신경 검사는 누워 있다가 바로 일어섰을 때 수축기압의 하강 정도, 지속적으로 주먹을 쥐 때 확장기압의 증가의 정도 등과 같은 2가지 검사로 평가하였다. 일어선 후 수축기압은 1분내에 측정하였

고, 지속적으로 주먹을 쥐 때는 2분동안 지속시킨 후 확장기압을 측정하였다(Table 1).

모든 대상에서 안정시 폐기능 검사를 실시하였으며 동시에 동맥혈 가스 분석을 시행하였다.

결 과

대조군의 평균 나이는 53.9±3.9세였고 만성 폐쇄성 폐질환 환자군은 60.4±9.4세였으며, FEV₁과 FVC, FEV₁/FVC, PEFR 모두 만성 폐쇄성 폐질환 환자군에서 유의하게 낮았다(Table 2).

호흡곤란 기간은 10년 이상이 6예, 5년에서 10년이 5례, 5년 이하가 9례였다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자 20예 중 7례가 폐기종형이었고, 7례가 만성

Table 3. Results of autonomic function test in COPD

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing	Rise in diastolic BP on-sustained handgrip	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
		(mmHg)	(mmHg)			
COPD	20	4.50 ± 6.38	11.00 ± 8.20	1.04 ± 0.03**	1.12 ± 0.04*	8.65 ± 3.23**
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.48	1.09 ± 0.05	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

Table 4. Autonomic function test in relation to emphysema and chronic bronchitis

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing	Rise in diastolic BP on sustained handgrip	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
		(mmHg)	(mmHg)			
Emphysema	7	4.29 ± 5.35 [†]	11.43 ± 8.99 [†]	1.05 ± 0.03 ^{††}	1.10 ± 0.66 ^{***}	8.57 ± 2.50 ^{***}
Combined	6	9.00 ± 6.32 [†]	11.66 ± 5.16 [†]	1.04 ± 0.04 ^{††}	1.13 ± 0.04 ^{††}	7.83 ± 3.55 ^{***}
Chronic bronchitis	7	8.57 ± 6.90	10.00 ± 8.16	1.03 ± 0.05*	1.15 ± 0.02 [†]	9.43 ± 2.57 [†]
Control	20	3.50 ± 4.90	10.00 ± 6.49	1.10 ± 0.06	1.27 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS compared with chronic bronchitis

기관지염, 6명이 혼합형이었다.

만성 폐쇄성 폐질환 환자군과 대조군사이의 자율신경 검사상 교감신경 기능검사에는 유의한 차이가 없었으나 만성 폐쇄성 폐질환 환자군의 부교감신경 기능 검사 3가지 항목 모두 유의하게 낮았다(Table 3).

폐기종과 만성 기관지염에 따른 자율신경 기능이상은 교감신경 기능은 양군 모두 대조군과 유의한 차이가 없었으며, 만성 기관지염과 폐기종 환자사이에도 유의한 차이는 없었다. 부교감신경 기능은 양군 모두에서 대조군에 비해 유의하게 낮았으나, 만성 기관지염과 폐기종 환자사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

나이에 따른 자율신경 기능검사는 교감신경 기능은 대조군과 차이가 없었으며, 55세 이하 군과 비교하였

을 때도 차이가 없었다. 부교감신경 기능은 대조군에 비해 유의하게 낮았으나 55세이하 군과 비교하였을 때도 나이에 따른 차이는 없었다(Table 5).

흡연과의 관계는 교감신경 기능은 대조군과 차이가 없었으며, 20 pack years 이하군과 비교하였을 때도 차이가 없었다. 부교감신경 기능은 대조군에 비하여 유의하게 낮았고, 20 pack years 이하 군과 비교하였을 때, 30 pack years 이상인 군에서 부교감신경 장애가 더 심하였다(p<0.05)(Table 5).

호흡곤란 기간에 따른 관계는 교감신경 기능의 경우 대조군과 차이가 없었으며, 호흡곤란 지속기간이 5년 이하군과 비교하였을 때도 차이가 없었다. 그러나 부교감신경 기능은 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 호흡곤란 지속 기간이 5년 이하군에 비하여 10년 이

Table 5. Autonomic function test in relation to age of subjects and duration of smoking

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing (mmHg)	Rise in diastolic BP on sustained handgrip(mmHg)	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
Age(year)						
>65	5	8.00 ± 5.00 [†]	16.00 ± 10.90 [†]	1.02 ± 0.03 ^{**}	1.10 ± 0.55 ^{**}	8.00 ± 4.63 ^{**}
55-65	10	7.00 ± 6.74 [†]	15.00 ± 7.07 [†]	1.03 ± 0.03 ^{**}	1.13 ± 0.04 ^{**}	8.70 ± 2.94 ^{**}
<55	5	8.00 ± 4.47	12.66 ± 8.94	1.07 ± 0.03	1.13 ± 0.04 [*]	9.20 ± 2.77 [*]
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84
Age(year)						
>65	7	5.71 ± 5.34 [†]	11.14 ± 6.48 [†]	1.02 ± 0.03 ^{**}	1.13 ± 0.03 ^{**}	9.70 ± 3.80 [*]
55-65	9	8.88 ± 7.81 [†]	12.00 ± 7.07 [†]	1.04 ± 0.04 ^{**}	1.11 ± 0.03 ^{**}	6.75 ± 2.76 ^{**}
<55	4	7.50 ± 5.00	12.50 ± 9.57	1.07 ± 0.00	1.13 ± 0.05 [*]	10.83 ± 1.16 [*]
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS, ‡ p<0.05 compared with group of below 55 years and group of smoking below 20 pack years

Table 6. Autonomic function test in relation to duration of disease

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing (mmHg)	Rise in diastolic BP on sustained handgrip(mmHg)	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
>10	6	5.00 ± 8.36 [†]	11.00 ± 8.36 [†]	1.04 ± 0.23 ^{**}	1.09 ± 0.05 ^{**}	8.66 ± 2.80 ^{**}
5-10	5	8.00 ± 4.47 [†]	11.00 ± 5.47 [†]	1.06 ± 0.02 ^{**}	1.13 ± 0.04 ^{**}	10.40 ± 1.52 ^{**}
<5	9	8.89 ± 6.02	11.66 ± 10.00	1.03 ± 0.04	1.15 ± 0.02 [*]	7.67 ± 3.97 ^{**}
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.27 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS, ‡ p<0.05 compared with group of below 5 years duration

상인 군에서 부교감신경 장애가 더 심하였다(p<0.05)(Table 6).

폐기능 검사상 교감신경의 경우 FEV₁에 대하여 대조군과 차이가 없었으며 FEV₁의 예측치가 40% 미만, 40%에서 60%, 61%에서 80%인 각 군사이에도 유의한 차이가 없었다. FVC 역시 대조군과 차이

가 없었으며 예측치의 55% 미만, 55%에서 65%, 71%에서 80%인 군사이의 차이도 없었다. 부교감신경 기능의 경우 FEV₁ 및 FVC 모두 COPD군이 대조군에 비해 유의하게 낮았고 FEV₁이 예측치의 61-80%인 군에 비하여 예측치가 40% 이하인 군이(p<0.001)(Table 7), FVC는 예측치의 71%에서

Table 7. Autonomic function test in relation to FEV₁ and FVC of subjects

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing (mmHg)	Rise in diastolic BP on sustained handgrip(mmHg)	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
FEV ₁ (%pred)						
>40	7	5.71 ± 5.34 [†]	12.85 ± 7.55 [†]	1.05 ± 0.03 ^{**†}	1.09 ± 0.02 ^{***†}	8.00 ± 2.64 ^{***†}
40-60	8	7.50 ± 7.07 [†]	15.00 ± 7.55 [†]	1.04 ± 0.04 ^{**†}	1.13 ± 0.05 ^{**†}	8.87 ± 3.04 ^{***†}
61-80	5	10.00 ± 7.07	12.00 ± 8.36	1.03 ± 0.04	1.16 ± 0.02 [*]	9.20 ± 4.65 [*]
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.26 ± 0.17	6.15 ± 6.8
FVC(%pred)						
>50	7	5.71 ± 5.34 [†]	14.28 ± 7.86 [†]	1.03 ± 0.03 ^{**†}	1.09 ± 0.02 ^{***†}	7.14 ± 2.47 ^{***†}
50-70	5	8.00 ± 8.36 [†]	10.00 ± 7.07 [†]	1.04 ± 0.04 ^{**†}	1.12 ± 0.06 ^{**†}	9.60 ± 2.30 ^{***†}
71-80	8	8.88 ± 6.00	11.11 ± 6.00	1.04 ± 0.04 [*]	1.18 ± 0.08	10.11 ± 4.40 [*]
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS, ‡ p<0.05 compared with group of FEV₁ 61-80% and of FVC 71-80%

Table 8. Autonomic function test in relation to FEV₁/FVC of subjects

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing (mmHg)	Rise in diastolic BP on sustained handgrip(mmHg)	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
>55	8	5.00 ± 5.34 [†]	13.75 ± 7.44 [†]	1.03 ± 0.03 ^{**†}	1.09 ± 0.05 ^{***†}	8.62 ± 2.66 ^{***†}
55-65	7	7.14 ± 7.55 [†]	11.57 ± 6.90 [†]	1.05 ± 0.04 ^{**†}	1.15 ± 0.02 ^{**†}	9.00 ± 3.12 ^{***†}
<65	5	6.00 ± 4.07	11.00 ± 8.36	1.03 ± 0.04 [*]	1.13 ± 0.03 [*]	8.20 ± 4.65 ^{**}
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.49	1.09 ± 0.55	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS, compared with group of FEV₁/FVC above 65mmHg

80%인 군이 예측치의 50% 이하인 군보다 부교감신경 장애가 더 심하였다(p<0.05)(Table 7). FEV₁/FVC에 따른 자율신경 기능장애는 교감신경 기능의 경우 COPD군과 대조군사이의 차이가 없었으며, FEV₁/FVC가 55% 미만, 55%에서 65%, 65% 이상인 군사이에 의미있는 차이는 없었다. 그러나 부교

감신경 기능은 COPD군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았으나 FEV₁/FVC가 55% 미만, 55%에서 65%, 65% 이상인 군사이에 차이는 없었다(Table 8).

동맥혈 산소분압에 따른 자율신경 기능장애는 교감신경 기능의 경우 COPD군에서 대조군과 유의한 차이가 없었으며 동맥혈 산소분압이 60mmHg 이상인

Table 9. Autonomic function test in relation to PaO₂ and PaCO₂ of subjects

Subjects	n	Sympathetic function		Parasympathetic function		
		Fall in systolic BP on standing (mmHg)	Rise in diastolic BP on sustained handgrip(mmHg)	Standing 30 : 15 ratio	Valsalva ratio	Respiration (bpm)
PaO ₂ (mmHg)						
≥60	8	6.26 ± 5.17 [†]	12.50 ± 8.86 [†]	1.04 ± 0.04 ^{**}	1.09 ± 0.47 ^{**‡}	7.25 ± 2.55 ^{**†}
<60	12	8.33 ± 7.17 [†]	11.33 ± 7.17	1.04 ± 0.03	1.14 ± 0.03 [*]	9.58 ± 3.39 ^{**}
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.48	1.09 ± 0.05	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84
PaCO ₂ (mmHg)						
>45	11	6.36 ± 5.04 [†]	13.63 ± 9.24 [†]	1.03 ± 0.04 ^{**}	1.11 ± 0.04 ^{**†}	8.72 ± 3.58 ^{**†}
<45	9	8.80 ± 7.80	10.88 ± 6.00	1.04 ± 0.03 [*]	1.14 ± 0.03 [*]	8.55 ± 2.96 ^{**}
Control	20	3.50 ± 4.89	10.00 ± 6.48	1.09 ± 0.05	1.26 ± 0.17	16.15 ± 6.84

Values are means ± SD

*p<0.05, **p<0.001 compared with control

† NS, ‡ p<0.05 compared with group of PaO₂ below 60mmHg and of PaCO₂ below 45mmHg

군과 이하인 군을 비교하였을 때도 양군에서 유의한 차이는 없었다. 그러나 부교감신경 기능은 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있었으며 동맥혈 산소분압이 60mmHg이상인 군과 비교할 때 60mmHg이하인 군에서 부교감신경 장애가 더 심하였다(p<0.05) (Table 9). 동맥혈 이산화탄소 분압에 따른 자율신경 기능장애는 교감신경 기능의 경우 COPD군과 대조군 사이의 차이가 없었으며, 동맥혈 이산화탄소 분압이 45mmHg이하인 군과 45mmHg이상인 군사이에도 유의한 차이가 없었다. 부교감신경 기능은 COPD군에서 대조군에 비하여 유의하게 감소되어 있었으나, 동맥혈 이산화탄소 분압이 45mmHg이하인 군과 45mmHg이상인 군사이에는 유의한 차이는 없었다 (Table 9).

고 찰

호흡기 자율신경 지배는 부교감신경, 교감신경, peptidergic efferent 성분으로 이루어져 있다. 부교감신경의 구성은 기도 점막의 감각 수용체를 포함한 구심성 및 원심성 신경섬유가 있으며 이들은 미주신경을

통하여 호흡중추로 전달된다¹⁰⁻¹²⁾. 어떤 자극이 점막의 감각 수용체를 자극하면 이 자극은 구심성 신경섬유를 거쳐 뇌간의 미주신경 핵에서 종합되어 원심성 신경섬유를 통하여 기관지 주위에 원심성 신경섬유가 분포하고 신경절을 형성한다. 절후 신경(postganglionic nerve fiber)은 기도 및 혈관의 평활근, 점막하 분비선, 비만세포 등에 분포하며 주로 큰 기관지에 분포한다. 아세틸콜린은 평활근 및 점막하선의 무스카린성 수용기에 작용하여 기도 및 혈관을 수축시키고 점액 분비를 촉진하며 비만 세포로부터 염증 반응에 관계하는 매개물의 유리를 촉진시킨다¹³⁾.

호흡기의 교감신경 분포는 극히 미미한 것으로 알려져 있고¹⁴⁾, 경추부위에 교감 신경절이 위치하며, 이들의 절후 신경은 부교감 신경절 및 기도 주위 혈관과 점막하 분비선에 분포하고 있다^{10,15)}. 기도 평활근의 교감신경 분포는 거의 없으나 기도 평활근을 이완시키는 β 수용체와 수축을 일으키는 α 수용체가 분포하며 이들 수용체는 작은 기관지에 널리 분포하고 있다^{16,17)}. 또한 교감신경의 절후 신경은 부교감 신경절내 분포하고¹⁸⁾, 부교감신경의 절후신경과 연결되어 부교감신경의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 작은 기도

주위에는 교감신경 섬유가 거의 없지만 교감신경 수용체가 널리 분포되어 있기 때문에 이들 수용체는 체내 순환하는 카테콜라민에 의하여 조절되고 있다¹⁷⁾. 기도 기능을 조절하는데 중요한 역할을 하는 다른 신경 체계는 비아드레날린 과 비콜린성 계통이다. Richardson과 Beland²⁰⁾는 아트로핀과 같은 항콜린성 약제나 프로프라놀롤등과 같은 베타 교감신경으로 전처치한 사람의 기도를 자극 하였을 때 기도이완이 일어난다는 사실을 발견하고 이러한 역할을 vasoactive intestinal peptide(VIP)와 peptide histidine methanol 등이 한다고 하였다^{21, 22)}. 이들 전달 물질은 부교감 신경절에서 아세틸콜린과 동시에 유리되어 co-transmitter로 작용하는 것으로 알려져 있다^{5, 21, 23)}. 기도의 감각 구심성 신경과 부교감 신경절에서 여러 가지 종류의 neuropeptide(substance P, neurokinin A, B, calcitonin gene-related peptide)가 발견되고^{11, 24, 25)}, 이들은 기관지 평활근을 수축시키고, 혈관의 평활근을 확장시키며 투과성을 높이고 점액분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. 여러 가지 자극 물질이나 히스타민은 직접 기도 평활근을 자극하거나 부교감신경의 구심성 경로를 통하여 기관지 수축을 일으키고 구심성 섬유는 기도 및 혈관의 평활근 긴장도를 조절할 수 있는 neuropeptide를 axon reflex에 의하여 유리시키고 또 비만세포에 작용하여 염증 반응을 일으킬 수 있는 매개물들을 유리시킨다. 이와 같이 부교감 신경절의 콜린성 신경전달은 교감신경이나 비아드레날린과 비콜린성 신경계통에 의하여 조절되고 있다¹⁶⁾. 이러한 자율신경계의 변화는 기도에만 국한되어서 일어나는 것이 아니라 우리 신체 전신에 걸쳐서 일어나며 특히 심혈관계와 호흡기의 자율신경 중추가 동일하기 때문에⁵⁾, 심혈관계의 자율신경 장애는 호흡기 자율신경 장애를 반영할 수 있는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 동방 결절에 의한 심박동수 조절은 부교감신경에 의하여 이루어지므로 기도에 대한 자율신경 조절이상은 심박동수 변화로 간접적으로 알 수 있으며⁶⁾, 혈압의 변화는 주로 교감신경에 의하여 이루어짐으로 혈압의 변화는 교감신경에 의한 기도 긴장도의 변화를 반영할 수 있다⁹⁾.

저자들은 이러한 근거로 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 자율신경 장애가 동반되어 있는지를 알아보았다. Valsalva ratio, 심호흡시 심박동수 변화, 체위 변화에 따른 심박동수 변화는 교감신경에 의해서는 미미하게 영향을 받으며 거의 부교감신경의 영향을 받는다. Valsalva ratio 검사에서 만성 폐쇄성 폐질환에서는 대조군에 비하여 심박동수 변화는 미약하였으며 심호흡시의 심박동수 변화, 체위 변화에 따른 심박동수도 의미 있는 변화가 없었다. 누운상태에서 즉시 일어났을 때 수축기압 하강 정도와 지속적으로 주먹을 쥔 때 확장기압 상승은 α 수용기에 의한 교감신경의 혈관 수축작용으로 나타난다. 이 두 가지 검사에서 만성 폐쇄성 폐질환 환자군은 대조군에 비하여 혈압 변화는 유의한 차이가 없었다. 이러한 사실은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 교감신경 장애는 나타나지 않으나 부교감신경 장애가 있음을 시사하고, 이는 Gross 등⁷⁾의 연구나 천식 환자를 대상으로 한 Prabhat 등⁴⁾의 연구와 일치하는 결과이다.

흡연 및 호흡곤란 지속 기간과 교감신경 기능은 대조군과 차이가 없었으나 부교감신경 기능은 대조군에 비하여 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 유의하게 감소되어 있었으며 특히 30년 이상 흡연한 경우와 10년 이상 호흡곤란이 지속된 환자는 부교감신경 장애가 더욱 심하였다. 폐기능에 따른 자율신경 검사에서도 부교감신경 기능은 대조군에 비하여 유의하게 낮았고 특히 FEV₁이 기대치의 40% 이하, FVC가 기대치의 50% 이하 군에서 부교감신경 장애가 심하여 폐기능 감소가 심할수록 부교감신경 장애가 심함을 알 수 있었다. 또한 동맥혈 산소분압이 낮을수록 부교감신경 장애가 더욱 심하였다. 이러한 사실들은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 부교감신경 장애가 동반되어 있었으며 부교감신경 장애 정도는 흡연 기간이 길수록, 임상 증상이 오래 지속될 수록, 폐기능 감소가 심하거나, 저산소혈증이 심한 경우에 심한 것을 시사하였다.

이상의 결과로 보아 천식에서 부교감신경 기능 향진이 천식유발의 중요한 요인으로 작용하는 것과 달리, 만성 폐쇄성 폐질환에서 보이는 부교감신경 장애는 만

성 폐쇄성 폐질환의 발생 원인이기보다는 흡연 등과 같은 기관지 점막손상을 일으키는 자극물질에 만성적으로 노출되거나, 심한 폐손상으로 인한 폐기능 감소 및 저산소혈증 등에 의하여 부교감신경 장애가 발생하였을 것으로 생각된다. 앞으로 이러한 자율신경 장애가 부교감신경에 국한해서 나타나는 현상에 대해서는 더 많은 연구와 검토가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구목적 :

호흡기에 대한 자율신경 기능은 기도 및 혈관의 평활근, 점막하선의 점액분비, 기관지 순환 혈류조절, 비만 세포의 염증 반응에 관계되는 매개물의 분비등 매우 다양하게 나타나며 이들 자율신경 장애는 기도 폐쇄의 원인으로 작용한다. 천식은 자율신경계 이상이 원인으로 작용하고 특히 부교감신경 기능 항진이 중요한 원인으로 알려져 있다. 저자들은 심혈관계와 호흡기 자율신경 지배가 공통적으로 일어난다는 사실을 기초로 비관혈적이고 안정한 심혈관 자율신경 검사를 실시하여 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 자율신경 장애유무를 알아보았다.

방 법 :

대상은 영남대학교 의과대학 부속병원에서 만성 폐쇄성 폐질환으로 진단 받은 환자 20명과 건강진단 센터에서 건강한 것으로 판정 받은 비슷한 나이의 20명을 대조군으로 하였다. 만성 폐쇄성 폐질환은 American Thoracic Society의 정의를 따랐으며 허혈성 심장질환, 부정맥, 당뇨병, 중심성 및 말초성 신경질환 등과 같은 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 질환이 동반된 경우는 제외하였다. 자율신경검사는 Ewing과 Clarke의 방법을 사용하였으며 모든 대상에서 동맥혈 가스분석과 폐기능 검사를 동시에 실시하였다.

결 과 :

만성 폐쇄성 폐질환 환자는 건강한 사람에 비하여 빈번하게 자율신경 장애가 동반되어 있었으며 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 교감신경 장애보다 부교감신경 장애가 더 뚜렷하였다.

만성 폐쇄성 폐질환은 질병 이환 기간이 길거나, 흡연량이 많거나, 폐기능 검사상 FEV₁ 및 FVC 감소 정도가 심할수록 그리고 저산소혈증이 심한 경우에 자율신경 장애가 심하였으나 연령, 만성폐쇄성 폐질환의 종류 및 동맥혈 이산화탄소 분압과는 차이가 없었다.

결 론 :

만성 폐쇄성 폐질환은 부교감신경 장애가 동반되어 있으며, 부교감신경 장애는 만성 폐쇄성 폐질환의 정도가 심할수록 더 뚜렷하게 나타났다. 이러한 부교감신경 장애는 만성 폐쇄성 폐질환의 원인으로 작용하기보다는 질병의 진행으로 인한 자율신경계의 기능 저하로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Johan CDJ, Roberto CJ, Karel FK : Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in COPD. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1421, 1991
2. Hira HS, Kulpatte DDS : Autonomic innervation of human airways : its clinical significance. *J Asso Phy Ind* 36 : 216, 1988
3. Ingram Jr RH : Site and mechanism of obstruction and hyperresponsiveness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 136 : 562, 1987
4. Prabhat KDS, Manoj L, Sanjay M, Suresh KJ, Gulzari LG : Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. *Chest* 98 : 1408, 1990
5. Richardson JB : Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 119 : 785, 1979
6. Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Scott Millar RN, Zwi S : Reflex heart rate control in asthma. *Chest* 87 : 644, 1985
7. Gross NJ, Skorodin MS : Role of the parasympathetic system in airway obstruction

- due to emphysema. *NEJM* 311 : 421, 1984
8. Raaijmakers JAM, Terpstra GK, Van Rozen AJ, Witter A, Kreukniet J : Muscarinic cholinergic receptors in peripheral lung tissue of normal subjects and of patients with chronic obstructive lung disease. *Clinical Science* 66 : 585, 1983
 9. Ewing DJ, Clark BF : Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Brit Med J* 285 : 916, 1982
 10. Laitinen A : Autonomic innervation of the human respiratory tract as revealed histochemical and ultrastructural methods. *Eur J Respir Dis* 66(Suppl 140 : 1), 1985
 11. Barnes PJ : Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 134 : 1289, 1986
 12. Leff AR : Endogenous regulation of bronchomotor tone. *Am Rev Respir Dis* 137 : 1198, 1988
 13. Minette PA, Barnes PJ : Prejunctional inhibitory muscarinic receptors on cholinergic nerves in human and guinea pig airways. *J Appl Physiol* 64 : 2532, 1988
 14. Cabezas GA, Graf PD, Nadel JA : Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dog. *J Appl Physiol* 31 : 651, 1971
 15. Lundberg JM, Lundblad L, Martling CR, Saria A, Stjärne P, Ånggård A : Coexistence of multiple peptides and classic transmitters in airway neurons : functional and pathophysiological aspects. *Am Rev Respir Dis* 136(Suppl : 16-22), 1987
 16. Eugene RB : Cholinergic and neurogenic mechanisms in obstructive airways disease. *Am J Med* 81(Suppl 5A) : 93, 1986
 17. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA : Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 127 : 758, 1983
 18. Grundström N, Andersson RG : Inhibition of the cholinergic neurotransmission in human airways via prejunctional alpha-2-adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 125 : 513, 1985
 19. Davis C, Kannan MS : Sympathetic innervation of human tracheal and bronchial smooth muscle. *Respir Physiol* 68 : 53, 1987
 20. Richardson J, Berland J : Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* 41 : 764, 1976
 21. Barnes PJ : The third nervous system in the lung : physiology and clinical perspective. *Thorax* 39 : 561, 1984
 22. Matsuzaki Y, Hamasaki Y, Said SI : Vasoactive intestinal peptide. *Science* 210 : 1252, 1980
 23. Taylor SM, Pare PD, Schellenderg RR : Cholinergic and nonadrenergic mechanisms in human and guinea pig airways. *J Appl Physiol* 56 : 958, 1984
 24. Said S : Influence of neuropeptides on airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 136 (Suppl : 52-8), 1987
 25. Martling CR, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM : Occurrence and effects of multiple tachykinins : substance P, neurokinin A and neuropeptide K in human lower airways. *Life Sci* 40 : 1633, 1987
 26. Palmer JBD, Cuss FMC, Mulderry PK, et al : Calcitonin gene-related peptide is localized to human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 91 : 95, 1987