

임상시험 중 수면행위가 심박변이도에 미치는 영향 분석

이전, 오달석, 이해정, 최선미, 김종열

한국한의학연구원

Assessment of covariate-effect of sleeping behavior on heart rate variability during a clinical trial

Lee Jeon, Oh Dal-Seok, Lee Hae-Jung, Choi Sun-Mi, Kim Jong-Yeol

Korea Institute of Oriental Medicine

The object of this study is to evaluate confounding effect of sleeping behavior on heart rate variability (HRV) in healthy volunteers during a randomized clinical trial.

From 6 healthy volunteer, we acquired circadian electrocardiography(ECG) with a Holter monitoring device(DigiTrak Plus, Philips). The compatible analytical program, Zymed, was used for calculation of RR intervals of 24h ECG signal. Then, we generated HRV signals and calculated 9 HRV parameters in time domain and frequency domain for every 30 minute with Matlab 6.x software. We also encoded participants' activities as follows; stable condition(1), sleeping behavior(2), eating behavior(3), and undefined condition(4). Using SPSS 12.0, we tested if there was any difference between HRV parameters of day-time and night-time and between those of a subject in stable condition and in sleeping behavior.

As a result, one of the most important parameter-LF/HF ratio, which indicates the autonomic balance between sympathetic and parasympathetic nervous systems, as same the other parameters, showed large inter-individual variations in circadian profiles. And, the mean LF/HF ratio of each participant was different between in stable condition and in sleeping behavior (p<.05).

Consequently, the effect of sleeping behavior must be considered when one or more of HRV parameters, especially LF/HF ratio, are used as assessment index in clinical studies.

Keyword : Heart Rate Variability, 24hr Holter monitoring, LF/HF ratio, sleeping behavior, randomized clinical trial

I. 서론

심장의 박동은 혈압, 호흡, 체온 등 심혈관계 증후(sign)의 호트러짐을 막고 항상성(homeostasis)을 유지하기 위하여

끊임없이 변화하는 양상을 보이며, 이를 심박변이도(HRV, Heart Rate Variability)라고 하며 심박변이도는 분당 심박수의 변화를 말하는 것이 아니라 하나의 심장주기부터 다음 심장주기 사이의 변이를 측정하는 것이다.¹⁾

서양의학계에서는 부정맥, 협심증 등의 진단의 측면에서 활용되며 심혈관계 질환 치료제, 자율신경계 변화의 평가에도 활용된다. 한의학계에서는 강심작용(cardiotonic effect)이 있는 한약에 대한 평가뿐 아니라 침자극의 자율신경계에 미치는 영향을 평가한 연구 경향이 있다. 자침(刺針) 이후 심박수(HR, Heart Rate)가 감소하고, HRV의 부교감 신경계

접수 ▶ 2007년 10월 12일 수정 ▶ 2007년 11월 13일 채택 ▶ 2007년 12월 12일
교신저자 ▶ 김종열, 대전광역시 유성구 엑스포로 483 한국한의학연구원
Tel 042-868-9489 Fax 042-868-9349 E-mail ssmmed@kiom.re.kr
연구비 지원 ▶ 본 연구는 산업자원부 차세대기술개발사업 중 지능형 한방 콘텐츠 개발 (10028438)과 한국한의학연구원 기관고유사업인 침구경락연구거점기반구축사업(K07120)의 지원에 의해 수행되었습니다.

의 활동을 나타내는 모수들이 증가함을 보여 침이 부교감신경계의 활동을 증가함을 설명하거나,²⁾ 반면에 efferent muscle sympathetic nerve activity (MSNA)의 증가 및 자침 이후 증가하여 침이 교감신경계의 활동을 증가시킨다고 설명한 보고들이 있었다.³⁴⁾ 침의 자율신경계에 유발하는 효과는 아직 논쟁이 여지가 많은 부분이지만, 침이 자율신경계에 영향을 미친다는 현상이 존재한다는 것은 사실로 받아들여지고 있다.

심박변이도의 분석에 있어서 HR의 변동을 최소로 하여 분석할 수 있는 환경을 마련하는 것이 필요하므로 피험자가 안정한 상태에서 측정하는 것이 원칙이며, 24시간 주기의 율동(Circadian rhythms)을 관찰하는 것이 또한 권장되는 사항이므로 입원이 가능한 환경에서 HRV를 측정하는 것이 필요하다. 외래 방문으로 연구를 진행할 경우 식사, 수면, 독서, TV 시청 등 각종 행위가 심박변이도 평가에서 모두 공변량(covariate)으로 작용하므로 교호작용을 나타내어 평가를 어렵게 하기 때문이다.

이에 본 연구는 특정 치료효능 평가를 위한 임상시험에서 HRV 분석 결과를 평가 지표로 사용하고자 할 때 임상시험 기간 동안 피험자의 수면 행위가 HRV 분석에 미치는 영향을 평가하고자 한다.

II. 연구방법

1. 자율신경과 HRV 신호

HRV 분석은 끊임없이 변화하는 심혈관계 제어메카니즘에 있어 RR 간격의 변동 특징을 관찰하고 심박변동의 변화 추이를 정량화 분석하는 것이다. HRV 신호 분석의 주 목적은 관찰된 일련의 심박동으로부터 얻어진 HRV 신호에 내재된 신호의 특징을 찾아냄으로써 자율신경계의 역할을 연구하고 규명하는 것이다. 이를 위해 심박을 또는 RR 간격의 평균, 분산, 편차 등을 통한 시간 도메인 분석(time-domain analysis), 유의미한 주파수 요소 간의 특징을 비교하는 주파수 도메인 분석(frequency-domain analysis)이 널리 사용되고 있다.

최근에는 주파수영역 분석 방법이 널리 활용되고 있으며, 안정시의 HRV 신호의 스펙트럼에 나타나는 세 가지의 주요한 성분의 피크(peak) 값이나 이들 간의 비율을 지표로 활용하고 있다. 이 성분들은 구체적으로 혈압조절과 관련이 있는 LF 성분(0.04~0.15Hz), 호흡 활동과 관계가 있는 HF 성분

(0.15Hz~0.4Hz), 체온조절, 혈관운동 및 다양한 심폐 메커니즘과 관련이 있는 0.04Hz 이하의 VLF 성분이다.⁵⁾ 대부분의 HRV 신호 주파수 스펙트럼에는 VLF 성분, LF 성분과 HF 성분에서 피크가 관찰되며, 이는 HRV 신호는 랜덤 변동의 신호가 아니라 VLF 성분, HF 성분과 LF 성분의 특정 주파수를 가지는 주기적인 변동이 포함되어 있는 것을 의미한다. 실제로 Pagani와 Mallini 등은 피험자의 자율신경평가를 위해 LF 성분을 교감신경에 대한 지표로, HF 성분을 부교감신경에 대한 지표로 사용하였다. VLF 성분은 여러 생리학적 해석들이 있으나 자율신경의 평가를 위해서는 널리 사용되지 않으며, LF/HF 비는 자율신경 활동의 균형(balance)을 나타내는 대표 지표로 사용되고 있다.⁶⁾

HRV 신호 분석에 사용되고 있는 시간 도메인 파라미터 5가지와 주파수 도메인 파라미터 4가지의 명칭과 정의 및 임상적 의의를 <표 1>에 나타내었다.

<표 1> HRV 분석 파라미터의 정의 및 임상적 의의

HRV parameter	Definition	Clinical significance
Time domain parameter		
MeanRR	RR interval의 평균	.
sdRR	RR interval의 표준편차	.
sdNN	인접한 RR 간격간의 표준편차	호르몬 영향과 관련된 심장의 고유 반응
rmsRR	RR interval의 root mean square	HRV의 단기 변화 반영, 부교감신경계 영향 평가
NN10_50	인접한 RR interval의 차이가 10~50msec인 경우 발생빈도수	.
Frequency domain parameter		
VLF	0.0033~0.04Hz 대역의 에너지	주로 호르몬의 영향, 온도조절 기능 및 renin-angiotensin 효소와 관련
LF	0.04~0.15Hz 대역의 에너지	교감 및 부교감 신경계 모두의 영향, 압력 수용체 및 혈관운동과 관련
HF	0.15~0.4Hz 대역의 에너지	주로 부교감신경계 영향, 호흡과 밀접한 관련
LF/HF	LF와 HF의 비	교감신경계와 부교감신경계의 autonomic balance를 반영

2. 시험 설계 및 수행

본 연구팀에서는 한약 복용과 침 처치에 대한 효능을 평가하고자 피험자 24명을 대상으로 한 임상시험을 설계

하였다. 이 임상 시험은 무작위 배정, 공개, 4회 순차(4 period sequential, 1회 기간 1주일), Latin square 설계 임상시험이었으며, 헬싱키선언 및 KGCP 규정에 의거하여 수행되었다.⁷⁾

임상시험의 피험자 모집은 연령이 만 19세 이상 45세 이하를 만족하는 한국에 거주하는 건강한 남성자원자로서, 체중이 50 kg 이상이면서 이상체중(ideal body weight)의 $\pm 20\%$ 이내인 사람으로 하였다. 이때 이상체중(ideal body weight)은 $\{(신장)cm - 100\}$ 의 0.9배에 해당하는 값이다. 그리고 모든 자원자는 첫 투여 또는 처치 전 21일 이내에 건강검진(문진, 혈압, 12-lead ECG, 신체검진, 혈액, 요검사 등 스크리닝 항목)을 실시하였으며, 이를 통해 피험자로 적합하다고 판단되고, 본 임상시험에 대해 서면 동의한 지원자로서 신뢰할 수 있으며 전 시험기간 동안 기꺼이 협조하고, 제한사항을 준수할 자로 선정하였다. 한편 약물 또는 한약의 병용을 금지하였으며, 시험센터에서 공통으로 제공되는 식단으로 식사하고 음주 및 흡연에 제한을 두었다.

서울아산병원 임상연구심사위원회(IRB, Institutional Review Board) peer-review 이후 승인된 공고 내용을 서울아산병원 임상연구센터 홈페이지에 공고하는 방식으로 온라인으로 모집하여 24명을 모집하였다. 모집된 피험자들은 침 치료군(6명), 한약 투약군(6명), 병용 처치군(6명), 무처치 대조군(6명)으로 나눔으로써 침 처치 또는 한약 복용의 개별적 효과와 더불어 병용 처치에 의한 상승효과(synergistic effect)를 관찰할 수 있도록 하였다.

피험자는 시험일 전날 저녁 8시까지 서울아산병원 임상연구센터에 입원하여 음수 외에 금식하고 시험일 다음날 오전 9-10시 경에 퇴원하는 2박 3일 일정으로 임상시험에 참여하였다. 전체 연구기간 동안 정해진 표준식 외에 어떠한 음식에 대한 섭취를 금지시켰다. 최초 ECG 착용 후 4시간째에 점심식사를 하였으며 저녁식사는 8시간째 제공되었다. 원외 활동은 금하였으며 연구병실 내 행동에는 제한을 두지 않았으며, 특별히 낮잠 및 수면시간도 제한하지 않았다.

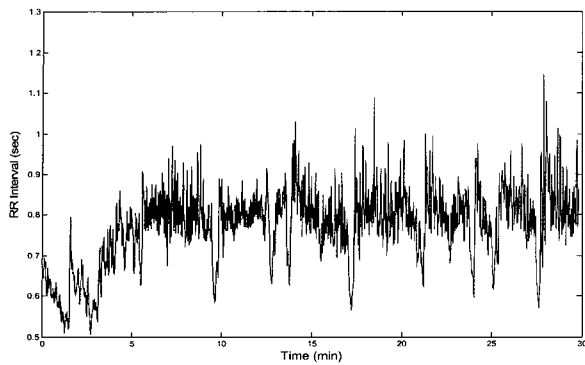
심박변이도 측정을 위해서는 16 채널 심전도 기록기(DigiTrack Plus, Philips)와 동일 회사의 ECG 측정용 애플을 사용하였으며 임상시험 동안의 특정 활동이 임상시험 분석에 미치는 영향을 사후 관찰할 수 있도록 피험자들의 24시간 활동을 기록하였다.

3. HRV 분석

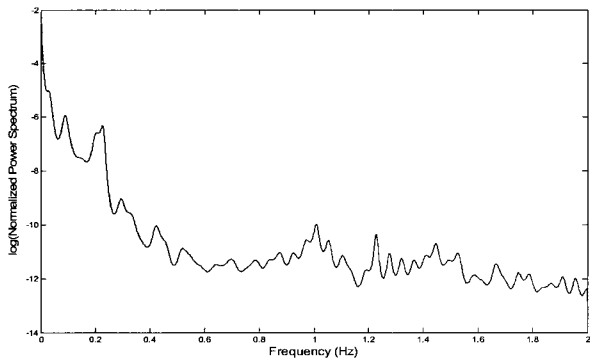
본 연구에서는 HRV 신호를 생성하기 위한 심전도 RR 간격 정보를 Philips Holter 전용 분석 프로그램인 Zymed을 통해 획득하였으며, 이후 모든 신호처리 과정은 상용 프로그램인 Matlab 6.x 프로그래밍을 통해 구현하였다.

HRV 신호는 획득된 RR 간격 정보를 통하여 누적시간(x축)에 대한 RR 간격(y축)이 되도록 하여 구성하였으며, 30분 간격으로 HRV 파라미터를 계산하기 위하여 24시간 데이터를 30분 간격의 48개 세그먼트로 분할하였다. 이 때 박동수가 60BPM~120BPM 범위를 벗어나거나 세그먼트 내 평균 RR 간격의 $\pm 50\%$ 를 벗어나는 박동을 검출하고, 이러한 박동은 정상적인 전후 박동의 평균 RR 간격으로 선행보간하여 HRV 신호를 생성하였다. 이후 각 데이터 세그먼트마다 HRV 신호의 통계적 분석을 통해 총 5개의 시간 도메인 파라미터를 계산하였으며, 4개의 주파수 도메인 파라미터는 다음과 같은 방법을 통해 계산하였다.

먼저 전력스펙트럼을 구하기 이전에 전처리 과정으로 선형성분 제거가 필요한데, 이는 주파수 도메인 분석에 사용되는 각 세그먼트 데이터가 그 세그먼트 길이 보다 더 긴 주기를 가지는 저주파 성분을 포함하고 있어 주파수 스펙트럼의 저주파 대역에서 중첩으로 인한 왜곡을 야기하기 때문이다. 한편, HRV 신호는 심장 박동 즉 시변하는 RR 간격과 같은 시간 간격으로 샘플링 되어 있기 때문에 등간격의 신호에 대해 적용하는 전력스펙트럼 분석을 직접 적용할 수 없다. 이에 HRV 신호를 등간격으로 재샘플링(re-sampling)하는 작업이 필요하며, 이를 위해 순간 RR 간격 시리즈(IIBS, Instantaneous Interbeat Interval Series) 방법을 통해 4Hz로 재샘플링하였다.⁸⁾ 주파수 스펙트럼 계산에는 4096 포인트의 FFT를 사용하였으며, 각 대역별 에너지 특성을 보다 명확히 확인하기 위하여 Burg 알고리즘으로 구현한 AR 모델링을 통해 전력스펙트럼을 추정하였다.⁹⁾ 이때에 4Hz로 샘플링된 데이터를 가지고 VLF 성분까지 구별할 수 있는 충분한 해상도를 주기 위해서 차수를 100으로 하였다. 이렇게 구해진 주파수 스펙트럼 결과로부터 주파수 도메인 파라미터인 VLF, LF, HF, LF/HF를 계산하였다. 이때 VLF, LF, HF는 각각 전체 스펙트럼 면적에 대한 0.0033~0.04Hz, 0.04~0.15Hz, 0.15Hz~0.4Hz 대역의 면적 비이며, LF/HF는 LF를 HF로 나눈 값이다. <그림 1>에는 시간 도메인 분석을 위한 HRV 시계열 신호와 주파수 도메인 분석을 위해 구한 AR 모델에 의한 전력 스펙트럼의 예를 나타내었다.



(a) HRV 시계열 신호



(b) AR 모델에 의한 파워 스펙트럼

<그림 1> HRV 시계열 신호와 AR 모델에 의한 전력 스펙트럼

4. 통계 분석

본 논문에서는 임상시험 중 수면행위가 HRV 분석에 미치는 영향 관찰을 목적으로 하기 때문에 이에 대한 분석결과 교란을 일으킬 수 있는 침 또는 한약 처치를 받지 않은 무처치군 남성 6명(나이: 24.2 ± 1.3 , 신장: 171.8 ± 3.8 cm, 체중: 67.1 ± 6.8 kg)을 대상으로 하였다. 데이터의 효과적 분석을 위하여 24시간 동안의 피험자 HRV 신호와 활동을 30분 단위로 나누었으며, 피험자의 활동은 안정(0), 수면(1), 식사(2), Undefined(3)로 코딩하였다.

임상시험 중 홀터 모니터링 장비를 오전 8시 30분경에 부착한 후 24시간동안 측정하였으며, 비 수면활동이 주를 이루는 시간 구간과 수면활동이 주를 이루는 시간 구간을 구분하기 위해 측정 시작일의 오전 9시 30분부터 오후 9시 30분까지 12시간을 비 수면구간(A)으로 정의하고 오후 9시 30분부터 다음날 오전 7시 30분까지 10시간을 수면구간(B)으로 정의하였다.

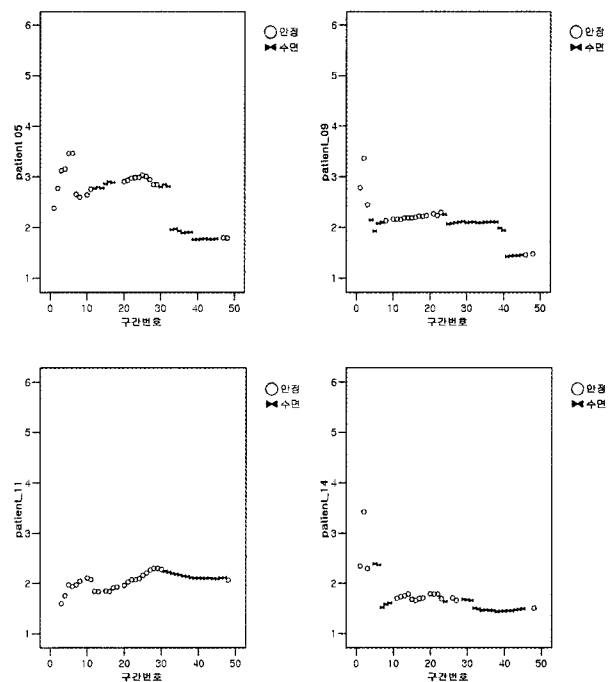
통계분석 대상 HRV 파라미터로는 예비 분석을 통해 피험자 모두에게서 수면여부에 따라 평균의 차이를 보인 LF/HF를 선택하였는데, 이는 LF/HF가 교감신경과 부교감신경의

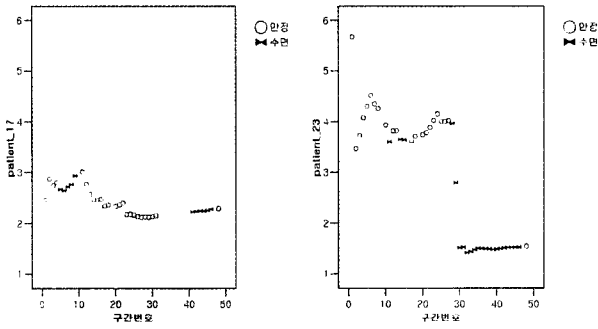
균형을 대변하며 대부분의 임상시험 분석에서 가장 중요 변수로 활용한다는 점에서 타당하다.

통계분석 과정에서는 LF/HF이 비 수면구간(A)과 수면구간(B) 간에 차이가 있는지와 안정(0) 구간과 수면(1) 구간에 차이가 있는지를 검증하기 위해 독립 t-test를 실시하였다. 이를 위해 SPSS 12.0 프로그램(SPSS Inc.)을 이용하였으며, 모든 통계의 유의수준은 $p < .05$ 로 설정하였다.

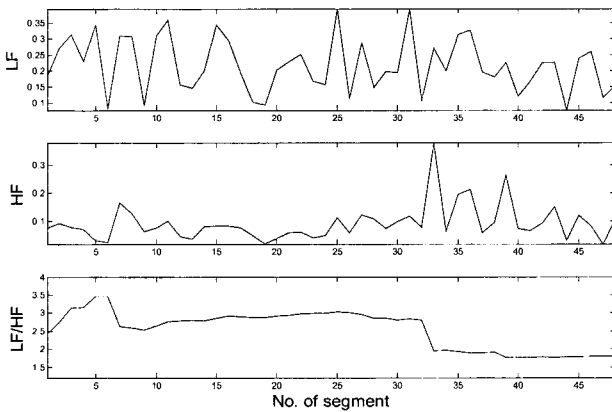
III. 결과 및 고찰

Holter 측정 결과로부터 30분 단위로 LF/HF를 계산하여 피험자들의 24시간 LF/HF 변화 추이를 <그림 2>에 나타내었다. 피험자마다 LF/HF의 분포범위가 차이를 보였으며, 개인 간에서 추이 그래프 형태가 각기 다른 양상을 나타내었다. 전체적으로는 측정 초기(아침)에 높은 LF/HF 값을 보이다가 안정상태로 수렴하고 이후 야간 수면 시 급격히 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 결과는 <그림 3>의 24시간 동안의 LF와 HF의 변화 추이 예에서와 같이 LF는 24시간 동안 특정 추이를 나타내지 않았지만 부교감신경 활성화도와 연관이 있는 HF가 주간에 비해 야간에 증가하는 것에 의한 효과로 판단된다. 한편, 주간 수면과 야간 수면의 LF/HF는 차이가 많이 나는데 이는 주간의 짧은 수면 시에는 REM 수면 이상의 수면단계로 진행되지 않기 때문일 것이다.





<그림 2> 24시간 동안 LF/HF의 변화 추이



<그림 3> LF, HF, LF/HF의 변화 추이 예(피험자 5)

각 피험자의 비 수면구간과 수면구간의 LF/HF 평균의 차이를 분석한 결과는 표 2와 같다. 이때, 피험자별로 길이가 30분인 분석구간 N수가 다른데 이는 HRV 분석이 불가능한 데이터를 제외하였기 때문이며, 제외 데이터가 없는 경우 A와 B 각 N의 합은 48이다. 이 결과로부터 비 수면구간과 수면구간의 LF/HF 평균이 5% 유의수준에서 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있다. 대부분의 피험자는 비 수면구간에서 수면구간보다 LF/HF 평균이 높게 나타났으나 피험자 11번은 수면구간이 비 수면구간보다 LF/HF 평균이 높게 나타났다.

특히 33번째 세그먼트 전후로 LF/HF가 급격히 감소하는 것은 김원식 등¹⁰⁾의 연구에서는 수면 바로 전 각성단계(wake)와 수면 5단계의 LF/HF를 관찰한 결과 수면이 깊어질수록 LF/HF가 감소한다는 내용과 일치한다.

시간대에 상관없이 수면의 여부에 따라 LF/HF 값에 차이가 나타나는지를 알아보기 위해 4가지의 활동 코드 중, 식사와 Undefined의 경우를 제외한 안정과 수면 간 LF/HF 평균의 차이를 분석하였다. 각 피험자 별로 안정과 수면상태의 분석구간 N수는 피험자별로 HRV 분석 불가 데이터의 양과 수면 시간 및 빈도가 다르기 때문에 서로 달랐다. 표 3에

<표 2> 비 수면구간(A)과 수면구간(B)의 LF/HF 평균에 대한 T-test결과

피험자	구분	N	평균	표준편차	T	p-value
patient_05	B	20	2.08	0.45	-7.592	0.000
	A	25	2.91	0.22		
patient_09	B	20	1.86	0.31	-4.366	0.000
	A	25	2.18	0.10		
patient_11	B	20	2.16	0.07	5.483	0.000
	A	25	1.97	0.15		
patient_14	B	20	1.51	0.08	-5.244	0.000
	A	25	1.80	0.26		
patient_17	B	20	2.20	0.05	-5.633	0.000
	A	25	2.52	0.28		
patient_23	B	20	1.69	0.61	-16.657	0.000
	A	25	3.92	0.25		

피험자 17번이 <그림 2>에서 확인할 수 있듯이 새벽 5시에 야 수면을 취하는 등 일반인들과 다른 활동패턴을 갖는 것과도 연관이 있으리라 판단된다. 한편 대부분의 피험자에서는 안정상태가 수면상태보다 LF/HF 평균이 높게 나타났지만 피험자 11번은 안정상태가 수면상태보다 LF/HF 평균이 낮게 나타났다.

<표 3> 안정과 수면상태의 LF/HF 평균 비교 결과

피험자	구분	N	평균	표준편차	T	p-value
patient_05	안정	22	2.82	0.42	4.147	0.000
	수면	22	2.24	0.50		
patient_09	안정	19	2.23	0.40	2.725	0.009
	수면	26	1.96	0.27		
patient_11	안정	26	2.02	0.18	-3.316	0.002
	수면	17	2.14	0.05		
patient_14	안정	18	1.87	0.44	2.519	0.016
	수면	23	1.59	0.26		
patient_17	안정	25	2.40	0.26	-0.763	0.451
	수면	11	2.47	0.27		
patient_23	안정	22	3.93	0.69	8.175	0.000
	수면	22	1.96	0.89		

정리된 통계 분석 결과를 살펴보면 피험자 17번을 제외한 나머지 5명의 피험자에서 안정과 수면상태의 LF/HF 평균이 5% 유의수준에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. 이는 모든 결과를 종합하여 보면, 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다.

1. 피험자 별로 LF/HF의 분포 범위는 다르다.
2. 대부분의 피험자에서 24시간 동안 시간에 따른 LF/HF

의 일정 변화 패턴이 존재한다.

3. 동일 피험자에 대해서도 비 수면기간과 수면기간의 LF/HF 평균은 다르다.

4. 동일 피험자에 대해서도 안정상태와 수면상태의 LF/HF 평균은 다르다.

피험자 11<그림 2>의 경우는 그 외 피험자들과 달리 LF/HF의 특정한 패턴이 나타나지 않았고, 비 수면기간 또는 안정상태에서 LF/HF가 높은 특징을 나타내었다. 그러나 다른 피험자들과 마찬가지로 피험자 11에서도 LF/HF가 비 수면기간과 수면기간 간 유의한 차이를 보였으며, 안정상태와 수면상태 간에도 유의한 차이를 보였다. 이는 임상시험 분석에 있어 LF/HF를 중요 파라미터로 사용할 때에 피험자의 수면활동을 고려하지 않으면 왜곡된 분석결과가 도출될 수 있음을 의미한다.

IV. 결 론

본 논문에서는 심혈관계 질환 치료제, 자율신경계 변화의 평가에 활용될 뿐만 아니라 최근 한의학계에서는 한약의 효능 평가 또는 침자극의 자율신경계에 미치는 영향 평가에 활용되는 HRV 분석에 있어서 수면(睡眠)이 임상시험에 어떤 영향을 미치는지 평가하였다. 이를 위해 6명의 건강한 피험자를 24시간 Holter 측정과 함께 활동내용을 기록하였다.

통계분석 대상으로 HRV의 LF/HF 파라미터를 선정하였으며, LF/HF 값이 24시간 중 비 수면활동이 주를 이루는 비 수면구간과 수면활동이 주를 이루는 수면구간 간에 차이가 있는지와 안정상태와 수면상태 간에 차이가 있는지를 독립 t-test를 유의수준 α .05으로 검증하였다. 그 결과 다음 4가지 결론을 도출할 수 있었다.

첫째, 피험자 별로 LF/HF의 분포 범위는 다르다. 이는 LF/HF분석 시 직접적인 개인 간 비교분석을 시도하거나 다수의 피험자의 LF/HF분석 결과를 평균 분석하는 것은 유의미한 결과에 이를 수 없다는 것을 의미한다.

둘째, 24시간 동안 시간에 따른 LF/HF 값에 일정한 변화 패턴이 존재한다. 이는 개인 고유의 LF/HF 패턴이 존재하므로, 다른 피험자로 구성된 대조군을 구성하는 것 외에 피험자의 24시간 중 LF/HF의 고유 패턴을 관찰하기 위한 단계(period)를 포함하는 임상시험 설계가 필요하다는 것을 의미한다. 이를 통해 개인 고유의 일중 변화 패턴을 배제하여

시험결과를 분석하는 것이 가능할 것이다.

셋째, 동일 피험자에 대해서도 비 수면기간과 수면기간의 LF/HF 평균은 다르다. 이는 비 수면기간의 LF/HF 값과 수면기간의 LF/HF 값은 분리하여 비교하여야 하는 것을 의미한다. 즉, 24시간 LF/HF 값을 평균하여 분석하거나 측정된 비 수면기간의 LF/HF 값을 다른 측정에 의한 수면기간 LF/HF 값과 비교하여 유의미한 결론에 이르는 것은 어렵다. 또한 정확한 시간 경계를 지을 수는 없지만 늦은 저녁시간의 임상시험은 피하거나 이때의 시험결과는 시험분석 대상에서 제외하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

넷째, 동일 피험자에 대해서도 안정상태와 수면상태의 LF/HF 평균은 다르다. 위의 결과와 비슷하게 수면활동 자체에 의해 LF/HF가 변하는 경향이 있음을 의미한다. 이는 늦은 저녁시간을 제외한 시간에 임상시험을 수행하더라도 피험자 교육을 통해 수면활동을 통제하거나 자연스러운 활동을 허용하되 분석에서는 수면 구간을 제외한 분석을 수행하는 것이 필요할 것으로 판단된다.

한편, 인체가 누워있는지 서있는지 등 자세에 따라 LF/HF 값에 영향을 주는 것으로 알려져 있으므로 수면활동으로 인한 LF/HF 변화에 이러한 요소도 일부 내재되어 있을 것으로 사료된다.¹¹⁾

결론적으로, HRV분석을 통해 임상시험의 유의미한 결과를 도출하기 위해서는 피험자의 활동을 동시에 기록하는 것이 반드시 필요하고, 24시간 동안 개인별 고유 LF/HF 패턴을 파악하여 치료효과 분석 시에 고려해야 하며, 임상시험 동안 자연스러운 활동을 허용하되 수면 활동을 자제하게 하는 등의 교육이 필요하다. 향후 수면 외의 다른 활동이 임상시험 분석에 미치는 영향을 평가하여 올바른 임상시험에 대한 지침을 마련하는 연구가 수행되어야 할 것이다.

V. 감사의 글

본 연구는 산업자원부 차세대기술개발사업 중 지능형 한방 콘텐츠 개발(10028438)과 한국한의학연구원 기관고유사업인 침구경락연구거점기반구축사업(K07120)의 지원에 의해 수행되었습니다.

VI. 참고 문헌

1. 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;93:1043-1065.
2. Huang S. T., Chen G. Y., Lo H. M., Lin J. G., L Y. S., and Kuo C. D., 'Increase in the vagal modulation by acupuncture at Neiguan point in the healthy subjects', 『The American Journal of Chinese Medicine』, 2005;33(1): 157-164.
 3. Sugiyama Y, Xue Y.X., and Mano T., 'Transient increase in human muscle sympathetic nerve activity during manual acupuncture', 『Japanese Journal of Physiology』, 1995;45(2):337-345.
 4. Stein Knardahl, Mikael Elam, Bengt Olausson, and B. Gunnar Wallin, 'Sympathetic nerve activity after acupuncture in humans', 『Pain』, 1998;75:19-25.
 5. Grimm D. R., DeMeersman R. E, Garofano R. P., Spungen A. M., Bauman W. A., 'Effect of provocative maneuvers on heart rate variability in subjects with quadriplegia', 『Am. J. Physiol』, 1885;268:2239-2245.
 6. 정기삼, 「심박변동신호에 의한 자율신경 기능 해석 시스템의 설계」, 연세대학교 박사논문, 1997.
 7. 식품의약품안전청고시 제 1999-67호 ‘의약품임상시험 관리기준(KGCP)’ .
 8. K.S. Shin, H. Minamitani, M.H. Lee, 「A new algorithm for obtaining evenly spaced heart rate variability signal from a cardiac event series」, 『KITE Journal』, 1995;6(2): 40-49.
 9. Kay S.M., 『Modern Spectral Analysis: Theory and Application』, 『Prentice-Hall』, N.J., 1987.
 10. 김원식, 김교현, 박세진, 신재우, 윤영로, 「수면단계 자동 분류를 위한 심박동변이도 분석」, 『한국감성과학회지』, 2003;6(4):9-14.
 11. Mukai S, Hayano J, 「Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-up tilt」, 『Journal of Applied Physiology』, 1995;78(1):212-216.