

간경변증 환자에서 심혈관계의 자율신경 기능이상

계명대학교 의과대학 내과학교실

김혜순 · 김미정 · 조광범 · 황재석 · 안성훈 · 박승국

Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis

Hye Soon Kim, M.D., Mi Jung Kim, M.D., Kwang Bum Cho, M.D.,
Jae Seok Hwang, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D., Soong Kook Park, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Abstract : Autonomic neuropathy has been reported in association with liver cirrhosis. Cardiovascular autonomic nerve function was tested in fourteen healthy control subjects and twenty-six liver cirrhosis patients. Heart rate response to Valsalva maneuver and to deep breathing, and immediate heart rate response to standing were used to assess parasympathetic function. Blood pressure response to standing and to sustained hand grip were used to assess sympathetic function. Cardiovascular autonomic dysfunction was diagnosed when at least one response of five tests was abnormal. The cirrhosis patients were also subdivided into two groups according to the indocyanine green (ICG) secretion test abnormality (cut off value 15%), and into three groups according to the Child-Pugh classification respectively. One (7%) of fourteen control subjects and fifteen (58%) of twenty-six cirrhosis patients showed evidence of cardiovascular autonomic dysfunction. One (17%) of six patients with normal ICG test, and fourteen (70%) of twenty patients with abnormal ICG test showed abnormal test results. Five (38%) of thirteen patients with Child-Pugh classification A, and ten (77%) of thirteen patients with Child-Pugh classification B and C showed cardiovascular autonomic dysfunction. These results show that cardiovascular autonomic dysfunction is common in the liver cirrhosis patients, and parallels with disease severity.

Key words : Autonomic dysfunction, Indocyanine green test, Liver cirrhosis

서 론

간경변증 환자에서는 심혈관계의 자율신경 기능이상이 동반되어 있음이 알려져 왔다[1,2]. 간경변증이 심할수록 심혈관계의 자율신경 기능 이상을 동반하는 비율이 높으며, 자율신경 기능이 정상인 환자와 비교하였을 때 예후와 사망률에 나쁜 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[2]. Hendrickse 등[3]은 4년 동안의 사망률을 비교한 결과, 자율신경병증을 동반하지 않은 간경변증 환자에서는 사망률이 6%인 반면 자율신경병증을 동반한 경우 30%의 사망률을 보인다고 하였다. 심혈관계의 자율신경 기능을 평가하기 위해 체위변동에 따른 혈압과 심박동수의 변화와 심호흡 및 발살바 수기(Valsalva maneuver)에 따른 심박동수의 변화 등의 지표들이 사용된다[4,5]. 이러한 자율신경 반사기능이 저하된 간경변증 환자에서 식도정맥류 출혈, 감염, 수술 등과 같은 스트레스 상황에서 심혈관계 취약성이 동반되어 있음을 예상할 수 있다.

이 연구는 임상에서 이러한 환자들을 미리 선별함으로써 치료과정에서 초래될 수 있는 심각한 합병증을 예측하며 심혈관 부전에 의한 사망을 예방하기 위한 목적으로 실시하였다. 또한 간경변증 환자에서 간기능의 예비력을 평가하기 위해 실시하는 indocyanine green(ICG) secretion test와 Child-Pugh 분류에 따른 심혈관계의 자율신경 기능 이상의 연관성을 알아보고 전신마취 및 수술에 따르는 위험을 예측하는 지표로 삼고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2001년 8월까지 계명대학교 동산의료원에서 입원치료를 받은 간경변증 환자 26명을 환자군으로 하였고, 같은 기간동안 외래진료를 받은 사람 중 심혈관질환, 당뇨병 및 간질

환을 동반하지 않은 건강한 성인 16명을 대조군으로 하였다.

환자군은 다시 Child-Pugh 분류에 따라 A군(13명), B군(5명), C군(8명)으로 나누어 자율신경반응을 측정하였으며, 동시에 ICG test 결과에 따라 정상군과 비정상군으로 나누었다.

2. 자율신경 기능 측정

심혈관계의 자율신경 기능을 평가하기 위해 부교감신경 반응과 교감신경 반응으로 나누어 검사하였다. 모든 검사는 소음이 없는 공간에서 환자를 안정시킨 후 검사자만 참가한 가운데 실시하였다. 부교감신경 반응을 검사하기 위한 방법으로 발살바 수기, 심호흡 및 체위변동에 따른 심박수의 변화를 측정하였다[6]. 발살바 수기는 수은혈압계에 연결한 관을 입에 물고 40 mmHg 정도로 15초간 호기를 수행하게 하면서 가장 짧은 RR 간격과 가장 긴 RR 간격의 비를 계산하였다. 심호흡에 따른 심박수의 변화는 편안히 누운 자세에서 1분간 6회의 심호흡을 하는 동안 가장 빠른 심박수와 가장 느린 심박수의 차이로 측정하였다. 체위변동에 따른 심박수 변화는 편안히 누운 상태에서 최대한 빨리 기립하게 하여 15번째 RR 간격과 30번째 RR 간격의 비를 계산하였다.

교감신경 반응을 검사하기 위해 체위변동과 지속적으로 주먹을 쥐는 동안의 혈압 변동을 측정하였다. 체위변동에 따른 혈압 변동은 편안히 누운 상태에서 혈압을 측정하고 최대한 빨리 기립하게 하여 혈압을 측정한 후 수축기압의 차이를 계산하였다. 지속적으로 주먹을 쥐는 동안의 혈압 변동은 주먹을 힘껏 쥐게한 후 5분간 혈압 변동을 측정하여 이완기압 변화의 차이를 측정하였다[7]. 모든 검사는 세차례 반복되었으며 정상과 비정상 of 교차변동을 보인 경우는 없었다.

3. Indocyanine green (ICG) test

ICG test는 간기능의 지표로 사용하는 검사

로 환자군 모두를 대상으로 측정하였으며 대조군에서는 실시하지 않았다. 아침 일찍 공복상태에서 체중 kg당 0.5 mg의 ICG를 정맥내 투여하였으며 15분 뒤 반대쪽 정맥에서 채혈하여 빛을 차단한 상태로 검사실에서 spectrophotometer를 이용하여 805 nm 에서 흡광도를 측정하여 혈중에 남아 있는 ICG 의 백분율을 측정하였다[8,9].

4. 결과 판정

부교감신경 반응검사에서 발살바 수기에 따른 심박수의 변화는 호기동안 가장 짧은 RR 간격과 호기가 끝난 후 가장 긴 RR 간격을 측정하여 비를 계산하였으며 1.10 이상을 정상으로 하였다. 심호흡에 따른 심박수의 변화는 가장 빠른 심박수와 가장 느린 심박수의 차이를 계산하였으며 10 회 이상의 차이를 보일 때 정상으로 하였다. 체위변동에 따른 심박수의 변화는 기립 후 15번째와 30번째 RR 간격을 측정하여 비를 계산하였으며 1.00 이상을 정상으로 하였다.

교감신경 반응검사에서 체위변동에 따른 혈압 변화는 수축기압이 30 mmHg 이상 감소하지 않을 때 정상으로 판정하였고, 지속적으로 5분간 주

먹을 쥐는 수기는 이완기압이 10 mmHg 이상 증가할 때를 정상으로 판정하였다.

이상의 5가지 검사항목 중 1개 이상에서 이상을 보인 경우 자율신경 기능의 이상이 있다고 판정하였다[5].

환자군을 대상으로 한 ICG test는 환자에게 ICG 용액 주입 15분 후에 채혈하여 측정된 값이 15% 이하일 때 정상으로 판정하였다.

5. 통계 분석

환자군과 대조군 및 환자군 중 ICG test 정상군과 비정상군의 검사결과를 비교하기 위해 Person's chi-square 방법을 이용하였다.

성 적

1. 대상 환자의 임상적 특성

환자군의 연령은 53.4 ± 6.05 세, 대조군의 연령은 54.2 ± 10.09 세였다. 성별은 환자군은 남자가 20명, 여자가 6명이었고 대조군은 남자가

Table 1. Age and sex distribution of subjects

	Number	Age (years) Mean $\pm$ SD	Sex (M:F)
Cotrol	14	53.4 ± 6.05	8:6
Liver cirrhosis	26	54.2 ± 10.09	20:6

Table 2. Characteristics of patient with cardiovascular autonomic dysfunction

	Normal (n=11)	Abnormal (n=15)
Male:Female	9 : 2	11 : 4
Age (years)	54.2 (29-71)	54.3 (41-72)
Duration of liver cirrhosis (months)	18.5 (1-48)	31.7 (3-120)
Indocyanine green test (%)	20.3 (2.5-49.9)	35.2 (6.4-53.6)
Child-Pugh classification A	10	3
B	2	3
C	1	7

8명, 여자가 6명이었다(Table 1).

환자군에서 간경변증의 원인은 B형 간염이 20명, C형 간염이 1명, 알콜성이 4명이었고, 1명은 원인질환이 명확하지 않았다. Child-Pugh 분류 상 A군이 13명, B군이 5명, C군이 8명이었다. 5가지 검사 중 1가지 이상에서 이상을 보인 경우를 자율신경 기능이상으로 분류하였으며 모든 검사에서 정상기능을 보인 군과 성별, 연령, 간경변증의 유병 기간 등을 비교하여 Table 2에 요약하였다.

2. 환자군과 대조군에서 심혈관계 자율신경 기능이상의 빈도

환자군은 26명 중 15명(58%)에서 자율신경 기능 이상을 보여 14명 중 1명(7%)에서 기능 이상

을 보인 대조군에 비해 통계학적으로 유의($P<0.01$)하였다. 환자군에서는 5명이 한 개 항목에서 이상소견을 보였고 10명이 두 개 항목에서 이상을 보였으며 세 개 이상 항목의 이상을 보인 환자는 없었다. 교감신경 기능 이상을 보인 환자는 3명이었으며 모두 부교감신경 기능 이상이 한가지 동반되었다. 대조군에서는 1명이 한 개 항목에서 이상소견을 보였다(Table 3).

3. 환자군에서 ICG test 결과에 따른 자율신경 기능이상의 빈도

26명의 환자군에서 ICG test 결과가 정상인 환자 6명 중 1명(17%)이 자율신경 기능 이상을 보였으며, ICG test 결과가 비정상인 환자 20명 중 14명(70%)에서 자율신경 기능 이상을 보여

Table 3. Frequency of cardiovascular autonomic dysfunction between control and patients

	Control (n=14)	Cirrhosis (n=26)	P value
Heart rate response			
Valsalva maneuver	0	6	
Deep breathing	1	6	
Standing	0	9	
Blood pressure response			
Standing	0	0	
Handgrip	0	3	
1 or more	1 (7%)	15 (58%)	0.002

Table 4. Frequency of cardiovascular autonomic dysfunction in liver cirrhosis according to ICG test

	Normal ICG (n=6)	Abnormal ICG (n=20)	P value
Heart rate response			
Valsalva maneuver	0	6	
Deep breathing	1	5	
Standing	0	9	
Blood pressure response			
Standing	0	0	
Handgrip	0	3	
1 or more	1 (17%)	14 (70%)	0.02

ICG: indocyanine green.

통계학적 유의성 ($P < 0.05$)을 보였다(Table 4). ICG test 결과를 세분하여 자율신경 기능 이상을 알아보았을 때 ICG test 결과가 30% 이상의 높은 수치를 나타내는 환자 13명 중 12명(92%)에서 1가지 이상의 검사항목에서 자율신경 기능 이상을 보였다(Table 5).

4. 환자군에서 Child-Pugh 분류 의한 자율신경 기능이상의 빈도

26명의 환자 중 Child-Pugh 분류상 A군과

B + C군에서 자율신경 기능이상의 빈도를 비교하였다. A군에서는 13명중 5명(38%)이 자율신경 기능이상을 보였고 B + C군에서는 13명 중 10명(77%)이 기능이상을 보였다(Table 6). Child-Pugh 분류와 ICG test를 비교한 결과 A군 13명 중 8명(38%), B군 5명 중 4명(80%), C군은 8명 모두 ICG test 비정상상을 보였으며 B군과 C군에서 ICG test 평균치가 A군에 비하여 높게 측정되었다(Table 7).

Table 5. Results of ICG test in patients of cardiovascular autonomic dysfunction

	ICG $\leq$ 15% (n=6)	15 < ICG $\leq$ 30% (n=7)	ICG > 30% (n=13)
1 of 5 tests	1	0	4
2 of 5 tests	0	2	8
Total	1 (17%)	2 (29%)	12 (92%)

ICG: indocyanine green.

Table 6. Frequency of cardiovascular autonomic dysfunction according to severity of liver cirrhosis

	Child - Pugh classification		P value
	A (N=13)	B & C (n=13)	
Heart rate response			
Valsalva maneuver	1	6	
Deep breathing	1	8	
Standing	4	2	
Blood pressure response			
Standing	0	0	
Handgrip	1	2	
1 or more	5 (38%)	10 (77%)	0.047

Table 7. Child-Pugh classification and ICG test

ICG test	Child - Pugh classification		
	A (n=13)	B (n=5)	C (n=8)
Normal	5 (38%)	1 (20%)	0 (0%)
Abnormal	8 (62%)	4 (80%)	8 (100%)
ICG test range (average)	2.47-42.34% (20.54%)	14.97-53.59% (37.40%)	17.35-52.57% (37.12%)

ICG: indocyanine green.

고 찰

간경변증 환자에서 자율신경계 이상의 정도 및 비율은 정확히 알 수 없으나 대조군과 비교하여 유의하게 높음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 간경변증을 유발하는 원인과는 관계가 없으며[10], 간경변증이 심할수록 자율신경 기능 이상의 빈도가 높은 것[11,12]으로 알려져 있다. 이 연구에서도 Child-Pugh 분류와 ICG test 결과에 따라, 자율신경 기능 이상의 빈도와 간경변증이 심한 정도가 상관관계가 있음을 확인할 수 있다.

심혈관계의 자율신경병증은 당뇨병 환자를 대상으로 많은 연구가 이루어졌는데 자율신경계 기능 이상을 동반한 환자에서 예후가 좋지 못하며, 저산소증이나 저혈당, 패혈증 등의 상황에서 심폐 부전의 위험성이 높은 것으로 알려져 있다[13]. 자율신경병증이 증상과 함께 발병된 경우 5년 내 사망률이 56%에 달하며, 예기치 못한 갑작스런 사망이 심근에 분포된 자율신경병증에 의한 무증상성 심근색색의 결과라는 보고[14,15]가 있다. 국내의 연구에서도 당뇨병성 자율신경병증이 동반된 환자에서 수술을 위한 전신마취 시 혈압 및 심박수에 미치는 영향에 대해 연구된 바 있는데 정상인보다 혈압이나 심박수의 보상작용이 미약할 것이므로 특히 기관지 삽관 전후로 많은 주의가 필요하다고 보고[16]하고 있다. 부교감신경의 기능 이상을 동반한 만성알콜중독자에서도 심혈관 사고로 인한 사망률이 증가한 예[17]가 있다.

심혈관계의 자율신경 기능 이상을 동반한 만성 간질환 환자의 전향적인 연구[3]에서 간기능이 회복되면서 정상화된 경우가 있었는데 알콜성 간경화 환자가 술을 끊은 경우와 자가면역성 간염에 의한 만성 간질환이 치료에 의해 호전된 경우였다. 간기능이 호전되면서 자율신경 기능도 정상화된다는 것은 매우 중요한 결과로 수술을 계획중인 간경화 환자에서 적극적인 간기능 호전을 위한 노력이 중요하리라 생각된다. 또한 자율신경 기능 이상이 동반된 환자에서 치료 경과 중 추적검사가 필요할 것으로 생각된다. 특히 말기 간경변증으로

간이식을 고려하고 있는 환자에서 이식 전에 자율신경 기능 이상의 동반 유무와 이식 후 회복단계에서 자율신경 기능검사를 통해 가역성 여부를 관찰하는 것도 유용할 것으로 생각된다.

심혈관계의 자율신경 기능 이상은 26명의 간경변증 환자 중 15명에서 나타나 58%의 높은 이환율을 보였다. 일반적으로 심혈관계의 자율신경 기능 이상의 빈도는 부교감신경 기능 이상이 교감신경 기능 이상보다 흔한 것으로 보고[2]되고 있으며, 이 연구에서도 교감신경 기능 이상을 동반한 3명의 환자 모두에서 부교감신경 기능 이상을 동반하고 있음을 관찰할 수 있었다. 교감신경 기능 이상을 보인 3명의 환자는 모두 5분간 지속적으로 주먹을 쥐면서 측정된 혈압 변동에서 이상소견을 보였으며 체위변동에 의한 저혈압은 관찰되지 않았고 문진에서도 평소 기립성 저혈압의 증상을 호소하는 환자들은 없었다.

간경변증의 정도에 따른 심혈관계의 자율신경 기능 이상을 알아보기 위해 실시한 Child-Pugh 분류와 ICG test에서 Child-Pugh 분류 상 A군은 13명 중 5명(38%), B와 C군은 13명 중 10명(77%)에서 자율신경 기능 이상을 보여 간경변증이 심할수록 자율신경 기능 이상이 잘 동반되는 것을 알 수 있었다. ICG는 tricarbo-cyanine계 암록색 색소로 정맥주사 시 급속히 알부민과 $\alpha 1$ 지단백 결합하여 간으로 이동된 후 간세포에서 포합과정 없이 일차 순환시 빠르게 제거되고 장간순환이 이루어지지 않는다[18]. ICG test는 간 기능 예비력을 잘 반영하여 간질환의 임상적 지표로 유용하며[19] 최근에는 간세포암 환자에서 술 전 및 술 후 간기능의 평가를 위해 흔히 사용되고 있다[9]. 이 연구에서는 간경변증 환자에서 Child-Pugh 분류상 A군 13명 중 8명, B군 5명 중 4명, C군 8명 모두에서 ICG test 이상소견을 보여 간경변증의 정도와 ICG test 결과의 연관성을 확인할 수 있었다. 심혈관계의 자율신경 기능 이상은 ICG test 정상 6명 중 1명, 비정상 20명 중 14명(70%)에서 나타났다. 이러한 결과는 간경변증이 심하고 ICG test 비정상을 보이는 환자

에서는 심혈관계의 자율신경 기능 이상이 동반되어 있을 것이라는 예측이 가능하며 예후 추정에도움이 될 것으로 생각된다.

또한 간경변증 환자가 자율신경계 이상을 동반하였을 때 용적수용기와 압수용기에서의 구심성 기능의 변화로 인해 스트레스 상황에서 적절한 반응을 보이지 못하므로 사망률이 증가하는 것으로 추정되며[20] 합병증이나 수술 등의 스트레스 상황에서 혈액동학적인 측면에서 더 적극적으로 대처해야 할 것으로 생각된다.

이번 연구를 통해 확인된 자율신경병증을 동반한 간경변증 환자와 자율신경 기능이 정상인 환자에서 향후 생존기간 및 사망률, 사망원인에 대한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

심혈관 자율신경병증이 간경변증 환자에 있어서 독립된 예후 인자로 알려져 있으며 합병증이나 수술 등과 같은 스트레스 상황에서 혈액동학적인 불안정으로 인해 사망률이 높아져 있음이 알려져 있다. 이 연구에서 간기능이 저하된 환자일수록 심혈관계의 자율신경 기능 이상이 잘 동반되는 것을 볼 수 있었으며 ICG test의 결과와도 유의성을 보였다. Child-Pugh 분류가 높을수록 ICG test 이상빈도가 높았으며 이러한 환자에서 자율신경병증의 빈도가 높으므로 간경변증 환자에서 Child-Pugh 분류나 ICG test 결과로 자율신경병증을 예측할 수 있을 것이다. 결론적으로 간경변증 환자에서 ICG test 이상소견을 보이거나 Child-Pugh 분류상 높은 수치를 보이는 환자들을 치료함에 있어서 자율신경 기능 이상을 동반하고 있을 가능성을 염두에 두고, 임상에서 흔히 경험하는 식도정맥류 출혈이나 복막염, 패혈증 등의 상황에서 심혈관계 취약성에 대비하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lunzer MR, Newman SP, Bernald AG, Sherlock SP, Ginsburg J, Manghani KK. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 1975;**2**:382-5.
2. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, Ewing DJ, Neilson JM, Bouchier IA, *et al.* Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:1544-7.
3. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992;**339**:1462-4.
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;**8**:491-8.
5. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;**92**:308-11.
6. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, *et al.* Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;**67**:199-204.
7. 박주현, 강세윤, 강태희. 정상 한국인의 자율신경계 기능검사에 관한 연구. *대한재활의학회지* 1993;**17**:483-92.
8. Caesar J, Shaldon S, Chianadussi L. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961;**21**:43-8.
9. 김완, 정하순, 최태열, 김춘원. 간암 및 간경변증 환자에서의 ICG-Rmax 측정의 의의. *대한임상병리학회지* 1987;**7**:19-27.
10. MacGilchrist AJ, Reid JL. Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;**85**:288-92.

11. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy and chronic liver disease. *Qurt J Med* 1989;**72**:737-47.
12. Kempler P, Varadi A, Szalay F. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989;**2**:1332.
13. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;**1**:14-6.
14. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976;**1**:601-3.
15. Burgos LG, Ebert TJ, Assidao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang CR. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetic with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;**70**:591-7.
16. 최원일, 유희구, 안유현. 당뇨병성 자율신경병증이 병발된 환자에서 전신마취가 혈압 및 심박동에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1997;**800**-8.
17. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:476-80.
18. Branch RA. Drugs as indicators of hepatic function. *Hepatology* 1982;**2**:97-105.
19. Moody FG, Rikker LF, Aldrete JS. Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 1974;**180**:592-8.
20. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;**94**:482-7.