

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-16 (2023. 1.)



의료기술재평가보고서 2023

# 자율신경계이상검사 -심박변이도검사-

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 본부장  
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

정지영 한국보건 의료연구원 재평가사업단 부연구위원

### 부담당연구원

황성희 한국보건 의료연구원 재평가사업단 연구원

## 주의

---

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업 (NECA-R-22-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론</b> .....	1
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	5
1.4 국내외 임상진료지침 등 .....	8
1.5 체계적 문헌고찰 현황 .....	8
1.6 기존 의료기술평가 .....	8
2. 평가목적 .....	9
<b>II. 평가방법</b> .....	10
1. 체계적 문헌고찰 .....	10
1.1 개요 .....	10
1.2 핵심질문 .....	10
1.3 문헌검색 .....	11
1.4 문헌선정 .....	12
1.5 비뚤림위험 평가 .....	13
1.6 자료추출 .....	14
1.7 자료합성 .....	14
2. 권고등급 결정 .....	14
<b>III. 평가결과</b> .....	15
1. 문헌선정 결과 .....	15
1.1 문헌선정 개요 .....	15
1.2 선택문헌 특성 .....	16
1.3 비뚤림위험 평가결과 .....	17
2. 분석 결과 .....	19
2.1 안전성 .....	19
2.2 효과성 .....	19
<b>IV. 결과요약 및 결론</b> .....	26
1. 평가결과 요약 .....	26

1.1 안전성 .....	26
1.2 효과성 .....	26
2. 결론 .....	27
<b>V. 참고문헌</b> .....	29
<b>VI. 부록</b> .....	31
1. 의료기술재평가위원회 .....	31
2. 소위원회 .....	32
3. 문헌검색현황 .....	33
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 .....	36
5. 최종선택문헌 .....	38
6. 심박변이도검사 영역 및 측정변수 .....	40

## 표 차례

표 1.1 소요장비 관련 식약처 허가사항 .....	3
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황 .....	3
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세 .....	4
표 1.4 국외 보험 및 행위등재 현황 .....	5
표 1.5 자율신경계와 연관된 임상증상 .....	6
표 1.6 연도별 대상 환자 수 및 요양급여비용총액 .....	6
표 1.7 유사행위와의 비교 .....	7
표 2.1 PICROTS-SD 세부내용 .....	11
표 2.1 국외 전자 데이터베이스 .....	11
표 2.3 국내 전자 데이터베이스 .....	12
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준 .....	13
표 2.5 QUADAS-2 평가항목 .....	13
표 2.6 권고등급 .....	14
표 3.1 선택문헌의 일반적 특성 .....	16
표 3.2 효과성 결과(진단정확성 결과 개요) .....	19
표 3.3 효과성 결과(진단정확성 상세) .....	20
표 3.2 효과성 결과(질환예측) .....	24

## 그림 차례

그림 1.1 자율신경병증 진단적 접근 .....	6
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌 .....	15
그림 3.2 비틀림위험 그래프 .....	17
그림 3.3 비틀림위험 평가결과 요약표 .....	18

# 요약문 (국문)

## 평가배경

자율신경계이상검사는 체내의 생리학적 항상성을 유지하는 복합신경망인 자율신경계의 이상여부를 평가하는 검사이다. 이 중 ‘심박변이도검사’는 안정상태의 심박변이도를 5분간 측정 후 정상 동성 리듬만을 대상으로 컴퓨터로 통계 분석하여 자율신경계의 조절작용, 교감·부교감신경간의 균형상태 및 각각의 활성도를 평가함으로써 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용하는 기술이다.

자율신경계이상검사[심박변이도검사] (이하 ‘심박변이도검사’라 한다)는 2006년에 등재 비급여로 고시되었으며, 이후 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 자율신경계이상검사 7개 항목(교감신경피부반응검사, 자율신경계이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도검사, 피부전도반응검사), 정량적 발한 촉각 반사검사)에 대한 재평가를 한국보건의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 해당 기술들의 평가계획서 및 통합 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

## 평가방법

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 심박변이도검사가 임상적으로 안전하고 효과적 인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 “통합 자율신경계이상검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인의 전문가 총 11인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하기 위한 심박변이도검사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?’이다. 안전성은 검사 관련 이상반응 또는 부작용, 효과성은 진단정확성, 질환과의 관련성, 의료결과의 영향으로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 4개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, APA PsyInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 데이터베이스 5개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 학술데이터베이스, 한국교육학술정보원, 사이언스온)를 이용하여 문헌을 검색하였으며, 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택과 자료추출, 비뮌립 위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논

의하여 합의하였다. 문헌의 비틀림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 자료분석에서 진단정확성은 2×2 표 값이 추출되지 않아 질적으로 기술하였으며, 질환과의 관련성은 교차비로 제시하였다.

## 평가 결과

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 25편(모두 진단법평가연구)이었다.

비틀림위험 평가결과 환자선택 영역에서 비틀림 위험은 ‘높음’이 36%, ‘불확실’이 52%였으며, 중재 검사 영역에서 비틀림위험은 ‘불확실’이 32%로 평가하였다. 참고표준검사 영역, 연구진행과 시점 영역에서는 비틀림 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다. 적용성의 우려에 대해서는 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 36%, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 32%이었으며, 참고표준 영역에서는 비틀림 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다.

## 안전성

심박변이도검사의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증, 위음성 및 위양성으로 인한 위해 등의 지표로 살펴보고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다

## 효과성

효과성은 진단정확성, 질환과의 관련성(질병예측 등), 의료결과의 영향의 지표로 살펴보고자 하였다.

진단정확성은 15편의 연구에서 임상진단과 비교한 결과를 다루었고, 전체 질환을 대상으로 한 민감도는 44.2~100%, 특이도는 39.2~96.2%, 양성예측도 53.2~93.3%, 음성예측도 47.6~85.9%였으며, 정확도는 62.7~84%, 곡선하 면적(Area Under the Curve, AUC)는 0.63~0.97로 다양하였다. 세부특성별로 분류 시 당뇨병 환자 대상 문헌(9편), 그외 질환 대상 문헌(6편)으로 구분하였을 때와 영역별로 구분하였을 때에도 정확도가 일관되지 않는 등 유사한 추이를 보였다.

질환과의 관련성을 다룬 연구는 8편으로 심박변이도검사 결과를 바탕으로 특정 질환의 발생여부를 예측하는 연구였다. 교차비를 통해 질환과의 관련성을 제시한 연구 7편 중 1편(혼수상태 환자의 사망 예측)을 제외하고 검진자의 대사증후군 발병 여부, 소아기에 발생한 두개인두종의 장기 추적관찰 시의 대사증후군 발생 예측, 참전 군인의 1년 후 외상후 스트레스 장애 발생 예측, 그리고 당뇨병 환자의 신기능악화, 관상동맥석회화 발생 예측, 좌심실 비대 발생 예측 등의 목적으로 수행한 심박변이도 검사에서 가변성 수치가 높을수록 질병발생의 교차비는 감소하고, 가변성 수치가 낮을수록 교차비가 증가하는 일관되게 반비례하는 추이를 보였다. 외상성 뇌손상 환자의 1년 후 신경학적 결과 예측, 교통사고 환자의 외상후 스트레스 장애 발생예측, 당뇨 환자의 자율신경병증 발생위험 예측과 허혈성심질환 또는 울혈성심부전 환자의 급성기 사망 예측을 다룬 3편의 연구는 민감도 31.0~100%, 특이도

72.7~100%였다.

심박변이도검사로 인한 의료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다.

소위원회에서는 심박변이도검사와 관련한 안전성에 대한 문헌적 근거는 확인할 수 없었으나, 주로 심전도계를 이용하는 비침습적인 검사로 안전성에는 문제가 없다고 판단하였다. 그리고 자율신경계 기능 이상 여부에 대한 진단정확도가 일관되지 않으나 질환발생과 변이정도와와의 반비례 관계 등을 종합할 때 진단에 도움이 된다는 의견이었다. 그러나 임상분야 별로 동 검사의 필요성 및 활용도에 대하여 차이가 있었으며, 측정영역에 대한 임상적 유용성에 대해서도 전문가 간 이견이 있었다.

## 결론 및 제언

통합 자율신경계이상검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

심박변이도검사는 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능평가 목적으로 사용시 안전한 기술로 판단하였다.

심박변이도검사의 효과성은 i) 당뇨병성 자율신경병증 등 질병진단 및 환자상태 평가에 도움을 줄 수 있는 기술, ii) 임상에서 주로 연구목적으로 활용되고 있는 임상적 유용성이 제한적인 기술, iii) time domain을 사용하는 경우에 당뇨병성 자율신경병증 등 질병진단 및 환자상태 평가에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사이지만 단독검사로는 연구결과가 많지 않아 근거가 부족한 상태로 통합지표로의 활용을 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술, iv) frequency domain을 사용하는 경우로 제한하여 임상적 유용성이 있는 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서는 심박변이도검사에 대한 여러 전문가 간 이견을 포함한 소위원회 결론을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

자율신경계이상검사[심박변이도검사]는 비침습적 검사로 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계검사들을 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 자율신경계이상검사[심박변이도검사]를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

## 주요어

자율신경계 질환, 심박변이도검사, 안전성, 효과성

Autonomic neuropathy, SHeart Rate Variability, HRV, Safety, Effectiveness

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 자율신경계이상검사 중심 심박변이도검사는 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

자율신경계는 내분비계와 더불어 심혈관, 호흡, 소화, 비뇨기 및 생식기관 등의 기능을 조절해서 외부 환경 변화에 대응하면서 우리 몸을 일정하게 유지할 수 있게 돕는 역할을 한다. 자율신경계에 문제가 생길 경우 기립성 저혈압, 실신과 같은 증상이나 다발신경병증 등의 다양한 질환이 나타날 수 있다. 원인으로서는 당뇨병, 아밀로이드증, 자가면역 질환, 암, 과도한 알코올 및 특정 약물 섭취 등이 있으며, 당뇨병 환자 10명 중 9명이 자율신경계 이상을 동반하는 것으로 알려져 있다. 진단은 전문가의 진찰 소견과 함께 여러 가지 자율신경계 기능검사를 통해 내려진다.

심박변이도검사는 자율신경계 기능검사 중 하나로 안정상태에 있을 때 심장박동을 5분 정도 측정한 후, 심장박동의 변화정도를 컴퓨터로 통계 분석하여 자율신경계 관련 상태를 평가하는 기술로 현재 건강보험에서 비급여로 사용되고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자에서 심박변이도검사가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 25편의 문헌을 검토하였다. 심박변이도검사는 심전도계를 이용한 비침습적인 검사로 안전하며, 자율신경계와 관련된 다양한 질환을 진단하는데 정확도는 일관되게 높지는 않으나 자율신경계질환이 여러 검사들을 조합하여 종합적으로 판단하고 있는 점을 참고했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 확인하였다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 심박변이도검사가 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능평가목적으로 사용할 때 여러 검사들을 조합하여 종합적으로 판단하고 있는 점을 고려하여 '조건부 권고함'으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

자율신경계이상검사는 체내의 생리학적 항상성을 유지하는 복합신경망인 자율신경계의 이상여부를 평가하는 검사이다. 자율신경계 이상여부를 검사하는 여러 방법 중 '심박변이도검사'는 안정상태의 심박변이도를 5분간 측정 후 정상 동성 리듬만을 대상으로 컴퓨터로 통계 분석하여 자율신경계의 조절작용, 교감·부교감신경간의 균형상태 및 각각의 활성도를 평가함으로써 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용하는 기술이다.

5개의 자율신경계이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도검사, 피부전도반응검사)는 2006년도에 비급여로 고시되었다. 이후 2007년에 정량적 발한 축삭반사검사, 2010년에 교감신경피부반응검사가 등재 비급여로 고시되었다. 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 상기 제시한 7개의 자율신경계이상검사에 대한 재평가를 의뢰하였다(2022.1.5.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 안전성 및 효과성에 대해 총 11인(신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인)으로 구성된 통합 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의하였다.

본 평가는 자율신경계이상검사(심박변이도검사)의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 제시하고자 수행하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 심박변이도검사

심박변이도검사(Heart Rate Variability test, HRV test)는 하나의 심장 주기로부터 다음 심장 주기 사이의 미세한 심장박동의 변화를 측정하는 검사이다. 건강한 심장의 경우 갑작스러운 신체적, 심리적 문제에 신속하게 반응하기 위하여 복잡하고 지속적인 비선형적 변화 추세를 보이며, 반대로 질병 또는 스트레스 상황에서는 심박변화의 복잡도가 현저하게 감소하게 된다. 그러나 경우에 따라 병리학적 상태가 변이를 생성시키는 경우도 있어 심전도의 면밀한 판독을 통해 변별이 필요하다(Sahffer et al., 2017). 심장박동의 변이는 교감신경과 부교감신경 사이의 상호작용을 통하여 이루어지므로 심박변이도는 자율신경계 활동과 연관있을 것으로 여겨지며, HRV는 심장에 분지하는 자율신경들의 활동과 관련한 여러 정보를 제공하는 간단하고 비침습적 검사로 임상에 적용이 용이하다(김원 등 2005).

HRV의 분석 영역 및 방식으로는 시간 영역 분석, 주파수 영역 분석법, 비선형 분석 등으로 나눌 수 있으며 1996년 유럽 심장학회와 북미 심장박동전기생리학회 태스크포스(Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, TFESC/NASP) 가이드라인 및 Sahffer 등 2017, 김원 등 2005 자료를 바탕으로 작성하였다. 각 분석 영역 별로 포함된 다양한 지수들에 대해서는 [부록 6]에 별도로 제시하였다.

**시간 영역 분석(Time domain methods)**

가장 고전적이고 간단한 방식으로 연속적인 심장박동 사이의 시간 간격의 가변성을 정량화하는 지표이다. 연속된 심전도 기록에서 심실 탈분극파(Queen wave, Royal wave, Servant wave, QRS complex) 사이의 간격(normal-to-normal interval, NN)과 심박수를 분석하는 방법으로 원래 단위로 표시되거나 정규분포를 얻기 위한 로그로 표현하여 제시한다. 1분 미만에서부터 24시간 이상에 이르기까지 일정 모니터링 기간 동안 관찰된 HRV를 정량화하며 SDNN, SDRR, SDANN, SDNN Index, RMSSD, NN50, pNN50, HR Max-HR Min, HTI, TINN 등의 지수가 포함된다.

**주파수 영역 분석(Frequency domain methods)**

일종의 신호에너지인 전력(power)을 4개의 주파수 대역(극초저주파, 초저주파, 저주파, 그리고 고주파 대역)로 나누어 절대 또는 상대적 분포를 추정하는 방식이다. 뇌파계와 유사하게 고속 푸리에 변환 또는 자동회귀 모델링을 통해 HRV를 4개 대역의 리듬으로 분리할 수 있다. ULF power, VLF power, LF peak, LF power, HF peak, HF power, LF/HF 등의 지수가 있다.

**비선형 측정(Non-Linear Measurements)**

HRV를 조절하는 메커니즘의 복잡성으로 인해 발생하는 시계열의 예측 불가능성을 정량화하는 방식이다. S, SD1, SD2, SD1/SD2, ApEn, SampEn, DFA  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$ , D2 등이 포함된다.

**1.1.2 적응증 및 검사방법**

심박변이도검사의 적응증 및 검사방법은 보건복지부고시 제2005-89호(2005.12.22.)에 따라 정리하였다. 동 검사는 자율신경계 병소 및 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용한다.

검사방식으로는 양손목과 왼발에 ECG전극을 부착하고 측정하는 심전도원리 이용법과 검지손가락에 probe를 장착하고 심장박동에 의하여 생기는 동맥계압 파동의 전달인 맥파를 측정하는 광혈류측정(photoplethysmograph) 이용법이 있으며, 자율신경기능의 교감신경 활동과 부교감신경 활동사이의 상호작용(균형 상태 및 각각의 활성화도)를 측정한다.

**1.1.3 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항**

심박변이도검사를 위해서는 심박수계, 맥파계, 맥파분석기, 혈압검사 또는 맥파 검사용 기기 등이 이용될 수 있으며, 국내 식약처의 품목기준은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요장비 관련 식약처 허가사항(HRV 측정 기기)

구분	내용
품목명	<b>심박수계</b>
품목기준코드	A26080.01(2)
제품명	SA-3000A 등 총 17개 제품 확인(수출용 only, 취소/취하 제외)
효능효과	심전도를 이용하여 분간 또는 일정 시간의 평균 심박수와 심박변이를 측정하여 표시하고, 광센서를 이용하여 맥동을 측정하기 위해 사용
품목명	<b>맥파계</b>
품목기준코드	A23040.01(2)
제품명	Doctorpulse 등 총 15개 제품 확인(수출용 only, 취소/취하 제외)
효능효과	맥동을 측정하는 기기로서 광전식이다
품목명	<b>맥파분석기</b>
품목기준코드	A23050.01(3)
제품명	MEDIRA 등 총 10개 제품 확인(수출용 only, 취소/취하 제외)
효능효과	맥동을 측정하여 분석하고 인체의 피부저항, 환자의 호흡량 및 호흡수를 측정하는데 사용
품목명	<b>혈압 검사 또는 맥파 검사용 기기</b>
품목기준코드	A23010.08(2)
제품명	Acumen Hypotension Prediction Index Software 1제품 확인
효능효과	환자의 혈액학적 상태를 기반으로 저혈압(평균 동맥압 분당 65 mmHg 미만인 상태) 발생가능성에 대한 정보를 제공하는 소프트웨어

출처 : 식물의약품안전처 의료기기정보포털 홈페이지( 2023.1.10. 기준)

## 1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험 및 행위등재 현황

심박변이도검사는 2004년 1월1일부터 100분의100 본인부담으로 적용되었다가 2006년 1월1일자로 행위비급여로 전환(녀-689)되었으며, 현재 건강보험요양급여·비급여 목록에는 유사검사로 심호흡시의 심박동검사(나-728)가 등재되어 있다(표 1.2, 표 1.3).

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
나-728		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침
		제2장 검사료
		제3절 기능 검사료 【순환기기능검사】
	E7282	자율신경계이상검사 Autonomic Nervous System Function Test 나. 심호흡시의 심박동검사 Heart Rate Response to Deep Breathing
		제3부 행위 비급여 목록
		제2장 검사료

분류번호	코드	분류
너-689	제3절 기능 검사료 【신경계기능검사】	자율신경계이상검사 Autonomic Nervous System Function Test 라. 심박변이도검사 Heart Rate Variability Test
	FY894	

출처: 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	너689라	보험EDI코드	FY894	급여여부	비급여
행위명(한글)	자율신경계이상검사-라.심박변이도검사			적용일자	2006.1.1.
행위명(영문)	Autonomic Nervous System Function Test (Heart Rate Variability Test)			관련근거	보건복지부고시 제2005-89호 (2005.12.22.)
정의 및 적응증	심박변이도는 자율신경기능의 교감신경 활동과 부교감신경 활동사이의 상호작용을 측정하는 것으로, 심박변이도를 안정상태에서 5분간 측정하여 정상 sinus rhythm만을 대상으로 컴퓨터를 이용하여 통계적으로 분석하여 자율신경계의 조절작용, 교감·부교감신경간의 균형상태 및 각각의 활성도를 평가하여 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용함. 양손목과 왼발에 ECG전극을 부착하고 측정하는 심전도원리 이용법과 검지손가락에 probe를 장착하고 심장박동에 의하여 생기는 동맥계압 파동의 전달인 pulsewave를 측정하는 photoplethysmograph 이용법이 있음.				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지(2023.1.10. 기준)

### 1.2.2 국내 이용 현황

심박변이도검사는 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 확인되지 않으나, 건강보험심사평가원에서 파악하고 있는 비급여 진료비 정보상 회당 진료비는 2023년 1월 기준, 회당 평균 31,815원(최저 22,969원~최대 36,608원)인 것으로 확인되었다(건강보험심사평가원 비급여진료비정보, 접속일자: 2023년 1월 10일).

### 1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT코드)에서는 심박변이도검사와 관련하여 95943이 확인되었으며, 일본 진료보수 산정방법 고시내에는 관련 항목이 확인되지 않았다(접속일자: 2023년 1월 10일) (표 1.4).

표 1.4 국외 보험 및 행위등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT 95943	Simultaneous, independent, quantitative measures of both parasympathetic function and sympathetic function. based on time-frequency analysis of heart rate variability concurrent with time-frequency analysis of continuous respiratory activity, with mean heart rate and blood pressure measures. during rest. paced (deep) breathing. Valsalva maneuvers, and head-up postural change (Do not report 95943 in conjunction with 93040. 95921.95922. 95924)
일본	진료보수 점수표	확인되지 않음

CPT, current procedural terminology  
출처: American medical association 2021.

### 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

#### 1.3.1 자율신경계 기능장애

자율신경계는 교감, 부교감, 장신경계로 나뉘어 신체 전반에 분포하며, 자율신경반사를 통해 혈압, 심박수, 체온, 호흡, 위장관, 방광, 성기능을 조절하여 신체 항상성을 유지하고 제어하는 역할을 한다(조은빈, 박기종, 2021; Gibbons et al., 2019). 자율신경장애의 증상은 자율신경 회로의 기능 상실, 과다활동, 또는 조절장애로 발생할 수 있으며, 설명되지 않는 기립저혈압, 실신, 수면장애, 변화된 땀 배출(땀과다증, 땀저하증), 발기부전, 변비, 다른 위장관 증상(위장 팽만감, 구역질, 섭취한 음식의 구토, 설사) 또는 방광장애(빈뇨, 배뇨지연, 요실금) 등이 나타날 수 있다(대한내과학회, 2017) (표 1.5).

자율신경계 장애는 중추신경계 또는 말초신경계의 문제로 발생하며 임상적으로는 크게 뇌침범이 동반된 자율신경 질환, 척수 침범이 동반된 자율신경질환 및 자율신경병으로 나눌 수 있다(대한내과학회, 2017). 임상적 평가를 할 때 중추신경계 징후의 유무, 감각 또는 운동다발신경병과의 연관성, 내과적 질환, 약물 복용 및 가족력을 중요하게 고려하면서 자율신경계 기능 이상을 일차로 확인하고 혈액검사나 장비를 이용한 자율신경기능검사를 한다(대한신경과학회, 2017; 대한내과학회, 2017).

자율신경기능검사를 하기 전에 자율신경계 이상증상을 선별할 때 병력(자가면역 질환, 암 또는 유전 질환)이나 가족력과 함께 자율신경계 증상을 유발할 수 있는 약물 및 보조제를 검토해야 한다. 또한 갈색 세포종, 부신 기능 부전, 갑상선 장애, 빈혈 또는 구조적 심장 질환과 같이 2차적 원인이 될 수 있는 질환을 배제하는 것이 필요하며, 증상에 따라 혈청 및 소변 카테콜아민, 혈청 코르티솔, 전혈검사(Complete blood count, CBC), 심전도(Electrocardiogram, ECG), 심장초음파, 홀터 모니터 평가가 포함되어 검사가 이루어질 수 있다(Kaur et al., 2021) (그림 1.1).

표 1.5 자율신경계와 연관된 임상증상

자율신경계	임상증상
심혈관계	기립저혈압, 누운자세고혈압, 불안정한 혈압, 돌발고혈압, 빈맥, 서맥
발한운동계	발한감소 혹은 무한증, 다한증, 미각발한(gustatory sweating), 골열, 열못견딤
소화기계	구강건조증, 소화불량, 위정체, 빠른비움증후군(dumping syndrome), 변비, 설사
비뇨기계	야뇨증, 빈뇨, 급박뇨, 잔뇨, 요실금
생식기계	발기부전, 사정부전, 역행사정, 지속발기증
눈	동공이상, 눈꺼풀처짐, 음식섭취와 연관된 비정상적 눈물분비

출처: 대한신경과학회, 2017.

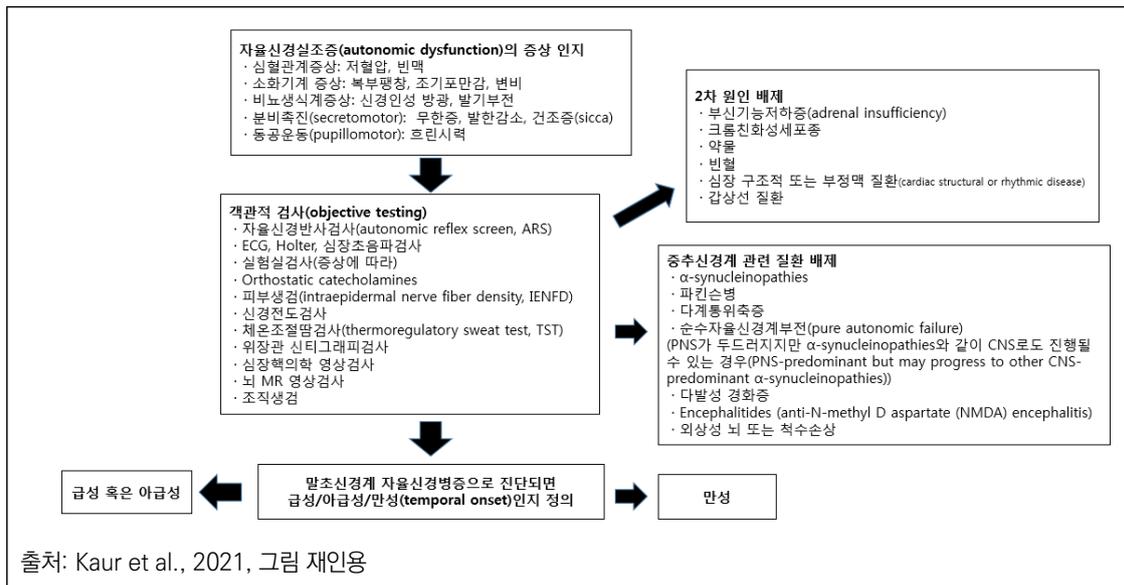


그림 1.1 자율신경병증 진단적 접근

보건의료빅데이터개방시스템에서 검사의 대상질환인 자율신경계통의 기타장애, 자율신경계통의 상세불명장애, 신경학적 합병증을 동반한 1형 또는 2형당뇨병에 해당하는 질병코드로 검색한 결과, 2017년부터 2021년까지 환자수 및 요양급여비용 총액은 꾸준히 증가하였다(표 1.6).

표 1.6 연도별 대상 환자 수 및 요양급여비용총액

질병명 (질병코드)	구분	2017	2018	2019	2020	2021
내분비 및 대사성 질환에서의 자율신경병증 (G990)	환자수, 명	454	466	449	430	455
	요양급여비용총액, 천원	75,638	80,451	86,354	75,487	111,096
특발성 말초성 자율신경병증 (G900)	환자수, 명	1,626	2,100	2,374	1,813	1,758
	요양급여비용총액, 천원	325,025	575,724	657,762	393,819	379,729
자율신경계통의	환자수, 명	1,304	1,460	1,856	2,780	3,242

질병명 (질병코드)	구분	2017	2018	2019	2020	2021
기타장애 (G908)	요양급여비용총액, 천원	252,752	374,645	532,828	684,676	858,410
자율신경계통의 상세불명 장애 (G909)	환자수, 명	9,199	9,827	10,981	12,365	15,871
	요양급여비용총액, 천원	757,175	897,499	1,180,134	1,595,220	2,343,345

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템, 2023.

### 1.3.2 정신건강의학 관련 질환

불안장애, 공황장애 등 많은 정신건강과 관련한 질환들은 공통적으로 자율신경계 조절장애를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 급성 및 만성 스트레스는 부교감 신경의 입력을 철회시키고 교감 신경의 자극을 증가시키는 등 다양한 신체적 증상으로 나타날 수 있다(Robertson et al., 2012). 정신의학 영역에서는 진단, 치료 반응, 예후 등을 측정할 수 있는 객관적인 측정 장비가 매우 제한적이므로 자율신경계를 비교적 객관적으로 측정할 수 있는 도구인 심박변이도검사는 정신 장애의 생리적 특성을 규명하는 데에 활용되고 있다(김원 등 2005).

### 1.3.3 관련 의료기술

심박변이도검사의 유사기술로 심호흡시의 심박동검사(나-728)가 등재되어 있다(표 1.7).

표 1.7 유사행위와의 비교

	평가대상기술	유사기술
	심박변이도검사	심호흡시의 심박동검사
	급여유형	급여유형
	등재 비급여 (너689라)	등재급여 (나728나)
(보건복지부 고시) 정의 및 적응증	자율신경계의 조절작용, 교감·부교감신경간의 균형상태 및 각각의 활성도를 평가하여 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용	적응증이 다음과 같이 언급되어 있음. 다만, 상대가치점수조회에서 확인된 적응증으로, 한정된 것은 아닐수도 있음 1. 자율신경계 이상이 의심되는 환자 2. 당뇨병성 자율신경계 합병증이 의심되는 환자 3. 신경-부교감 콜린성 기능 (심미주성, cardiovagal)의 평가 4. 자율신경계의 이상, 기립성 부전증 (orthostatic intolerance), 자세성 빈맥 증후군 (postural tachycardia syndrome), 그 외 말초신경병을 포함한 자율신경계성 심혈관계 이상을 가져 올 수 있는 질환
방법	양손목과 왼발에 ECG전극을 부착하고 측정하는 심전도원리 이용법과 검지손가락에 probe를 장착하고 심장박동에 의하여 생기는 동맥계압 파동의 전달인 pulsewave를 측정하는 photoplethysmograph 이용법	심전도 전극을 좌후 가슴부위와 좌늑골하에 붙여 심전도 측정 흡기시 가장 짧은 RR 간격과 호기시 가장 긴 RR간격을 여러 번 측정하여 가장 긴 간격에서 가장 짧은 간격을 뺀 수치, 또는 평균적인 변화 정도를 측정
이용장비	심전도계, 맥파계 등	심전도계

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지(2023.1.10. 기준)

## 1.4 국내외 임상진료지침

1996년 TFESCNASP에서는 심박변이도검사의 올바른 측정 및 해석방법, 적용이 가능한 적응증 등을 다룬 가이드라인을 발표하였다.

동 가이드라인에서는 HRV가 자율신경 조절기능을 검출하는 유용한 비침습적인 지표로서 HRV의 정의와 측정방법, 임상적 의미 등을 소개하였다. 급성 심근경색 후 위험성 평가, 당뇨병성 신경병증 등에 활용 및 잠재적으로 심리적 요인에 의한 여러 적응증에 활용 가능할 것으로 제시하였다.

## 1.5 체계적 문헌고찰 현황

심박변이도검사와 관련하여 여러 적응증에 대한 다수의 체계적 문헌고찰이 확인되었다.

Brisseau 등(2022)은 약 22개 연구를 통하여 갑상샘항진증과 건강한 대조군에 대하여 각 HRV 매개변수를 비교하였다. 환자군 1,002명 및 대조군 9,809명을 대상으로 메타분석을 수행한 결과, 대부분의 매개변수는 환자군보다 대조군이 약 2배 높은 효과크기를 보였다. 말초 갑상선호르몬의 증가와 갑상선자극호르몬(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)의 감소는 심전도상 더 낮은 RR 간격과 관련성을 보였다. 이 연구에서는 갑상선기능항진증은 HRV 감소와 관련이 있으며 이는 갑상선호르몬과 TSH의 영향으로 설명될 수 있다고 결론내렸다.

Cheng 등(2022)은 총 99편의 문헌에서 4,897명의 불안장애 환자와 5,559명의 건강한 대조군에서의 HRV 결과를 비교하는 메타분석결과, 불안장애 환자는 건강인에 비하여 부교감신경 활동에 대해 안정 시 HRV가 유의하게 더 낮은 것으로 나타났다(Hedges'  $g=-0.3897$ ). HRV 반응성(모든 반응성 데이터, 생리학적 또는 심리적 변화)은 불안장애 환자와 건강대조군 사이에 그룹 간 유의한 차이가 없었다.

## 1.6 기존 의료기술평가

심박변이도검사는 국내에 신의료기술평가제도가 도입되기 이전에 비급여로 등재된 기술이다.

국외의 심박변이도검사와 관련한 의료기술평가는 캐나다의 2건이 확인되었으나 HRV 관련 사항은 간략히 언급되는 수준이었다.

2014년 캐나다 보건의약국(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)은 제한적인 근거에서 HRV를 포함한 바이오피드백이 외상 후 스트레스 장애 또는 우울증의 증상 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 보고하였다.

2005년 캐나다 캐나다 보건기술평가조정국(Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, CCOHTA)은 호주에서 개발한 24시간 심장리듬을 모니터링하는 1개 장비(The HeartLink system)의 성능을 평가하면서 일부 정신의학적 상태를 측정하는 비침습적인 검사로 보이나 근거가 제한적이므로 동 장비의 민감도와 특이성 확립을 위해서는 추가 연구가 필요함을 보고하였다.

## 2. 평가목적

본 평가는 자율신경계 기능장애 의심 환자 및 질환자를 대상으로 심박변이도검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

심박변이도검사의 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

### 1.2 핵심질문

핵심질문은 다음과 같다.

- 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하기 위한 심박변이도검사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 있어 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 동 검사가 자율신경계병증이 동반되는지 여부를 확인하거나 질환의 경과관찰을 확인하는데 사용될 수 있으며 정신건강의학 영역에서도 이용되므로 정신건강 관련 질환의 경우, 동 기술이 주로 이용되는 4개 질환(불안장애, 우울장애, 공황장애, 기능성 스트레스 장애)로 국한하여 평가하기로 하였다.

둘째, 자율신경계검사들은 각각의 결과가 의미하는 부분이 달라 환자의 상태 및 질병정도에 따라 결과가 상이할 수 있으므로 검사들간의 상관관계 또는 검사들간 관련성은 결론 도출에 영향을 미치지 못할 것으로 판단하였다. 이에 따라 비교검사를 별도로 설정하지 않았고, 결과변수에서도 비교검사와의 상관성 또는 관련성은 제외하였다.

셋째, 질환과의 관련성을 확인하기 위해 환자대조군 연구를 포함하되, 각 군의 비정상 비율을 비교한 연구결과만 포함하기로 하였다.

넷째, 검사결과로 인해 치료방향이 달라지는 등 의료결과의 영향으로 분류될 수 있는 내용 포함한 증례연구는 포함하기로 하였다.

상기 핵심질문의 각 구성 요소에 대한 PICROTS-SD의 세부사항은 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PICROTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자 (단, 정신의학 영역은 불안장애, 우울장애, 공황장애, 스트레스 관련 장애로 국한)
Intervention (중재법)	심박변이도검사
Comparators (비교치료법)	설정하지 않음
Reference standard (참고표준검사)	임상진단
Outcomes (결과변수)	<안전성> 검사 관련 이상반응 또는 부작용
	<효과성> 진단정확성 질환과의 관련성(비정상 비율 비교) 의료결과의 영향
Time (추적기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	비교연구(진단법평가연구, 환자대조군연구(2상 연구 이상))
연도 제한	제한하지 않음

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, APA PsyInfo, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2).

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
APA PsyInfo	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
사이언스온(SCIENCE ON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

### 1.3.3 검색전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 파악하였다. 국외 검색원은 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

최종 검색일은 2022년 5월 9일이었으며, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

### 1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하였다.

## 1.4 문헌선정

문헌의 선택배제는 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 문헌을 최종 선택하였으며, 이러한 과정에서 평가자 간 의견의 불일치가 있을 경우 소위원회 논의를 통하여 최종 선택배제여부를 결정하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다.

선택배제 과정 진행과 관련하여 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 소위원회에서 심박변이도검사의 검토대상을 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자로 하였고, 특히 정신건강의학 영역의 경우 4개 적응증으로만 제한하기로 결정함에 따라 정신건강의학 영역에서 불안장애, 우울장애, 공황장애, 기능성 스트레스 장애 이외 분야는 ‘사전에 설정한 적응증의 환자를 대상으로 하지 않은 연구’로 분류하고 배제하였다. 그리고 태아심박수(fetal heart rate)를 다룬 연구는 제외하기로 하여 같은 기준으로 배제하였다.

둘째, 질환과의 관련성을 확인하기 위해 환자대조군 연구를 포함하되, 각 군의 비정상 비율을 비교한 2상 연구결과만 포함하고자 하였다. 다만 환자대조군의 연구 중 건강대조군과의 2군 비교결과(각 군별 비정상

비율 비교)만 제시한 연구의 경우 본 검사 적응증이 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자임을 고려했을 때 질환과의 관련성을 보여주기에 부적절하다는 소위원회의 논의에 따라 해당 연구는 '사전에 설정한 연구설계에 해당하지 않는 연구'로 배제하였다.

자세한 문헌 선택/배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 사전에 정의한 대상자에 대해 수행된 연구</li> <li>- 심박변이도검사를 수행한 연구</li> <li>- 사전에 설정한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 동물실험 또는 전임상시험</li> <li>- 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)</li> <li>- 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 연구 및 회색문헌 (초록만 발표된 연구, 학위논문, 연구보고서 등)</li> <li>- 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>- 사전에 설정한 연구설계에 해당하지 않는 연구</li> <li>- 원문 확보 불가</li> <li>- 중복 출판 문헌</li> </ul>

### 1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림 위험평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 진단정확성(민감도, 특이도 등)을 보고한 연구는 진단법평가 문헌으로 분류하고 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)로 비뿔림위험을 평가하였다.

QUADAS-2 도구는 총 4개의 영역 총 11개의 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실' 3가지 형태로 평가한다. QUADAS-2 평가결과 '낮음'이면 비뿔림 위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점 영역에서 나타날 수 있는 비뿔림 위험을 고려하여 평가를 진행하였다. 각 영역에 따른 세부 질문항목은 <표 2.5>와 같으며, 평가도구는 [부록 4]에 제시하였다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뿔림 유형	QUADAS-2 평가항목	평가 결과
환자선택 (Patient Selection)	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
중재검사 (Index Test)	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	낮음 / 불확실 / 높음
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
참고표준검사 (Reference Standard)	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	
	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
연구진행과 시점 (Flow and Timing)	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	
	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	
	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	
모든 환자가 분석에 포함되었는가?		

출처 : 박동아 등 2014

## 1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 주요 자료추출 내용으로 연구설계, 연구대상, 중재검사 및 임계값, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다.

## 1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하고자 하였으나 불가능하였으며, 이에 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

## 2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.6>과 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급	설명
권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의 하여 결정문에 기술할 수 있음

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 7,389건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 2,721건을 제외한 4,668건이 문헌선택 과정에 사용되었다. 중복 제거 후 문헌은 제목·초록 검토 및 상세사항 확인이 필요한 경우 원문(full text)을 검토하였다.

선택배제 결과, 최종적으로 총 25편의 문헌이 선정되었다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 [그림 3.1]에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 연구유형 및 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 제시하였다.

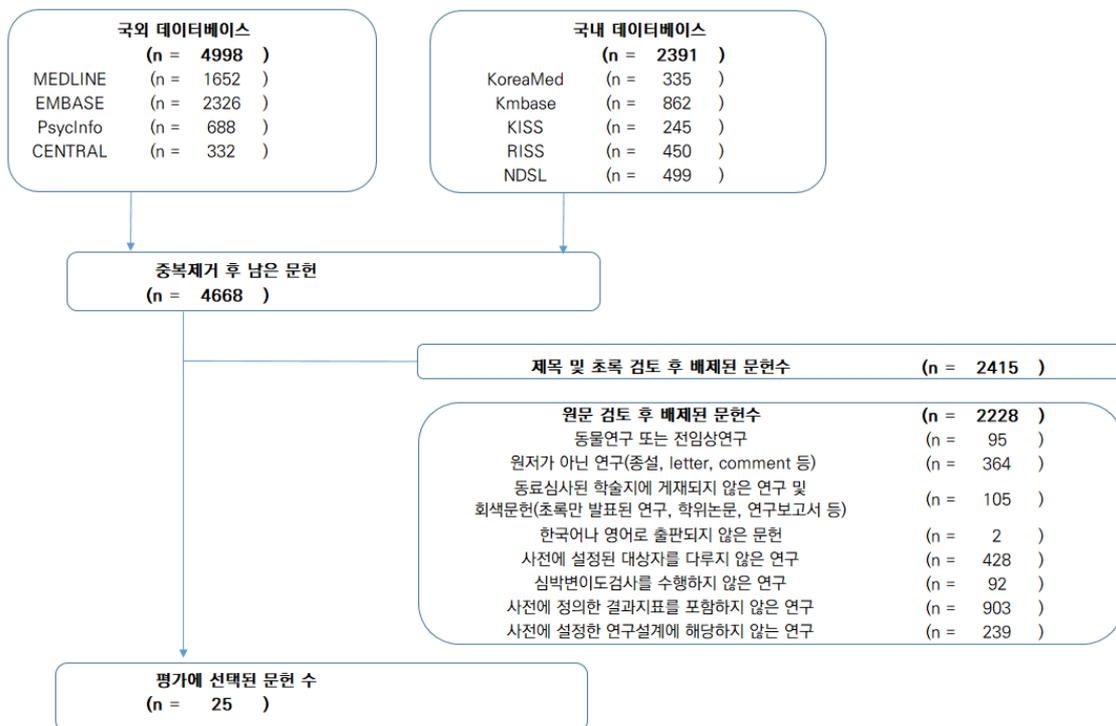


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

## 1.2 선택문헌 특성

본 평가에 최종 선택된 문헌은 총 25편으로 모두 진단법평가연구였다(표 3.1).

연구지역은 아시아 13편(중국 6편, 일본 3편, 한국 2편, 대만 1편, 인도 1편), 북미 5편(미국 4편, 캐나다 1편), 중남미 2편(브라질, 쿠바 각 1편), 유럽 4편(덴마크, 리투아니아, 독일, 프랑스 각 1편), 호주 1편이었으며 임상적 진단기준과 비교한 진단정확성 또는 교차비를 제시하였다. 해당 질환으로는 당뇨병이 13편으로 가장 많았으며, 뇌혈관질환 또는 뇌손상 관련 4편, 외상 후 스트레스 장애 3편, 기타 질병(실신, 암, 대사증후군, 수면장애, 심혈관질환 등)을 다루었다.

표 3.1 선택문헌의 일반적 특성

연번	1저자(연도)	연구국가	주적응증	주임상 진단도구	대상자 수	HRV domain	결과지표
<b>진단정확성</b>							
1	Rathod (2022)	인도	제2형당뇨	Ewing's test	213	시간 주파수 비선형	Sn,SP, PPV, NPV, 정확도, AUC
2	Pop-Busui (2022)	미국	제1형당뇨	CARTs	311	시간	Sn,SP, 정확도, AUC
3	Peng (2021)	중국	당뇨	Ewing's test	126	시간 주파수	Sn,SP, PPV, NPV, 정확도, AUC
4	Lai (2021)	대만	제2형당뇨	CARTs	90	시간	Sn,SP, AUC
5	Zhang (2020)	중국	제2형당뇨	CARTs	103	시간 주파수	Sn,SP, PPV, NPV, AUC
6	Wegeberg (2020)	덴마크	제1형당뇨	CARTs	50	시간 주파수	AUC
7	Razanskaite -Virbickiene (2017)	리투아니아	제1형당뇨	CARTs	208	시간 주파수	Sn,SP, AUC
8	Lin (2017)	중국	당뇨	Ewing's test	110	시간	Sn,SP
9	Chen (2015)	중국	당뇨	Ewing's test	56	주파수	Sn,SP, PPV, NPV, 정확도
10	Tian (2019)	중국	급성 경증-중등도 허혈성 뇌졸중	Ewing's test	66	주파수	Sn,SP
11	Akizuki (2019).	일본	신경매개성실신	임상진단	39	시간	Sn,SP, AUC
12	Wang (2019)	중국	미주신경성소실과 기립성빈맥 감별진단	임상진단여부	103	주파수	Sn,SP, AUC
13	Dahms (2016)	독일	특발성 REM 수면 행동 장애	임상진단여부	40	시간 주파수	Sn,SP, AUC
14	Cardoso (2021)	브라질	외상후스트레스 장애	PCL-5 scores	53	시간	Sn,SP, PPV, NPV, AUC
15	Guo (2013)	미국	진행성 암	Ewing's test	47	시간	Sn,SP, AUC
<b>질환과의 관련성</b>							
16	조용진 (2021)	한국	대사증후군	NCEP-ATP III	6827	심박변이도 종합값으로만 제시	OR
17	Jung (2020)	한국	소아기 발병한 두개인두종 환자	(10.8년) 대사증후군 발병 여부 예측	53	시간 주파수	OR

연번	1저자(연도)	연구국가	주적응증	주입상진단도구	대상자 수	HRV domain	결과지표
18	Estevez-Baez (2019)	쿠바	혼수상태 환자	(3개월) 사망예측	47	주파수	AUC
19	Orlov (2015)	캐나다	제2형당뇨	(1년,2년) 신기능 악화 예측	370	시간	OR ,HR
20	Minassian (2015)	미국	참전군인	PTSD 발생예측	2160	주파수	OR
21	Henden (2014)	호주	외상성 뇌 손상 환자	(1년) 후기신경학적 결과예측(GOSE)	19	주파수	Sn,SP,AUC
22	Shaikh al arab (2012)	프랑스	교통사고환자	(2~6개월) PTSD 발생예측	35	시간	Sn,SP,AUC
23	Rodrigues (2010)	미국	제1형당뇨	(6년) 관상동맥 석회화 발생예측	915	시간	OR
24	Nishimura (2004)	일본	당뇨/비당뇨 신장투석환자	좌심실비대 임상진단 여부	217	시간 주파수	OR
25	Takase (1992)	일본	당뇨병 허혈성심질환, 울혈성심부전	자율신경병증 발생위험예측 (급성) 사망예측	25/18	시간	Sn,SP

CARTs, cardiovascular autonomic reflex tests

DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders

NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

PCL-5, post-traumatic stress examination list 5

PTSD, post-traumatic stress disorder

REM, rapid eye movemet

Sn, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

OR, odds ratio; HR, hazard ratio

### 1.3 비뚤림위험 평가결과

비뚤림위험 평가결과, 환자선택 영역에서 비뚤림 위험은 ‘높음’이 36%, ‘불확실’이 52%였으며, 중재검사 영역에서 비뚤림위험은 ‘불확실’이 32%로 평가하였다. 참고표준검사 영역, 연구진행과 시점 영역에서는 비뚤림 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다. 적용성의 우려에 대해서는 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 36%, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 32%이었으며, 참고표준 영역에서는 비뚤림 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다.

비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표는 <그림 3.2>, <그림 3.3>과 같다.

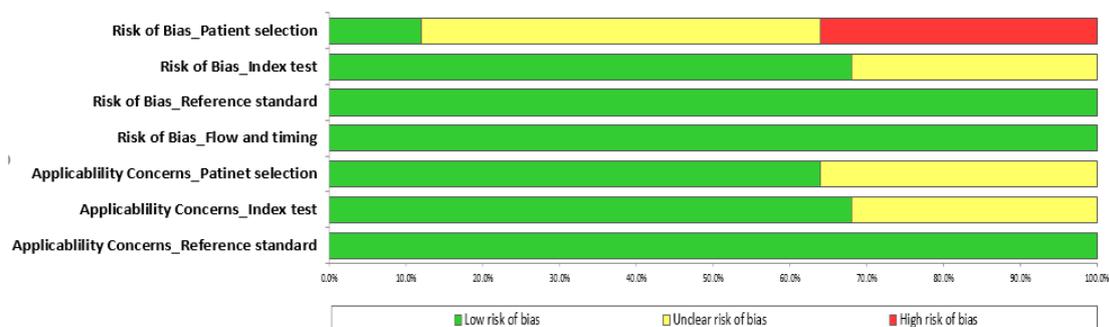


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Rathod(2022)	✘	!	✓	✓	!	!	✓
Pop-Busui(2022)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Peng(2021)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Lai(2021)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zhang2020)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wegeberg(2020)	!	!	✓	✓	✓	!	✓
Razanskaite-Virbickiene(2017)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Lin(2017)	✘	!	✓	✓	!	!	✓
Chen(2015)	!	!	✓	✓	✓	!	✓
Tian(2019)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Akizuki(2019)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Wang(2019)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Dahms(2016)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓
Cardoso(2021)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Guo(2013)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
조용진(2021)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Jung(2020)	✓	!	✓	✓	✓	!	✓
Estevez-Baez(2019)	!	!	✓	✓	✓	!	✓
Orlov(2015)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Minassian(2015)	!	!	✓	✓	✓	!	✓
Henden(2014)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Shaikh al arab(2012)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rodrigues(2010)	!	!	✓	✓	✓	!	✓
Nishimura(2004)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Takase(1992)	✘	✓	✓	✓	!	✓	✓

✓ 낮음     
 ! 불확실     
 ✘ 높음

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약표

## 2. 분석결과

### 2.1. 안전성

심박변이도검사의 안전성은 소위원회 논의를 바탕으로 검사 관련 이상반응 및 합병증, 위음성 및 위양성으로 인한 위해 등의 지표로 살펴보고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다

### 2.2. 효과성

심박변이도검사의 효과성은 소위원회의 논의를 바탕으로 진단정확성, 질환과의 관련성, 의료결과의 영향을 결과지표로 평가하였다.

#### 2.2.1. 진단정확성

진단정확성은 15편의 연구에서 임상진단과 비교한 결과를 제시하였고, 요약 사항은 <표 3.2>에, 상세한 내용은 <표 3.3>에 제시하였다.

전체 질병을 대상으로 한 민감도는 44.2~100%, 특이도는 39.2~96.2%, 양성예측도 53.2~93.3%, 음성예측도 47.6~85.9%였으며, 정확도는 62.7~84%, AUC는 0.63~0.97로 다양하게 보고되었다. 이는 질병을 크게 당뇨병을 대상으로 한 경우(9편)와 그 외 질병을 대상으로 한 경우(6편)로 구분 시, 그리고 영역별 구분시에도 유사한 추이를 보였다.

표 3.2 효과성 결과(진단정확성 결과 개요)

		민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	정확도	AUC
전체		44.2-100	39.2-96.2	53.2-93.3	47.6-85.9	62.7-84	0.63-0.97
질병	당뇨	44.2-97.3	39.2-96.7	53.2-93.3	47.6-85.39	62.7-84	0.63-0.97
	기타	53.8-100	45-92.5	63.2	75	73	0.65-0.83
영역	시간	44.2-79.1	56.2-91.7	53.2-87.2	68.8-85.9	62.7-71.7	0.65-0.97
	주파수	48.8-83.7	60-96.7	61-93.3	55.2-84.1	66.1-73	0.63-0.96
	복합*	86.4-100	39.2-96.2	53.2-89.5	74.6-79.6	63.5-84.0	0.63-0.90

\*또는 미구분

표 3.3 효과성 결과(진단정확성 상세)

연번	1저자 (연도)	주 적응증 (주임상진단도구)	대상자 수	HRV domain		구분 및 임계치		결과값					
				domain	변수	구분	cut-off	민감도 (%)	특이도 (%)	양성예측도 (%)	음성예측도 (%)	정확도(%)	AUC (95% CI)
1	Rathod (2022)	제2형당뇨 (Ewing's test)	213 (당뇨 162, 정상혈당 51)	시간 주파수 비선형	Mean RR, SDNN, RMSSD, BR, TP, LF, HF, LF: HF SD1, SD2, DFA, DFA AppEN, SampEN	휴식	NR	86.4	39.2	81.9	47.6	75.1	0.63
						휴식 +기립		89.5	66.7	89.5	66.7	84.0	0.78
2	Pop -Busui (2022)	제1형당뇨 (CART)	311 (자율신경병증 유120, 무191)	시간	SDNN rMSSD	<17.13 ms <24.94 ms		63.3 51.7	77.0 69.6	NR NR	NR NR	71.7 62.7	0.73 NR
3	Peng (2021)	당뇨 (Ewing's test)	126 (자율신경병증 유44, 무 82)	시간 주파수	SDNN SDANN RMSSD pNN50 LF HF	<50 ms <40 ms <15 ms <0.75 <300 ms <sup>2</sup> <200 ms <sup>2</sup>		80.4	52.0	53.2	79.6	63.5	NR
4	Lai (2021)	제2형당뇨 (CART)	90 (자율신경병증 유36, 무54)	시간	SDNN	16.45		76.1	56.2	53.2	79.6	63.5	NR
5	Zhang (2020)	제2형당뇨 (CART)	103 (자율신경병증 유43, 무60)	시간 주파수	SDNN	<95 ms		79.1	91.7	87.2	85.9	NR	0.92
					PNN50	<1.4 %		58.1	86.7	75.8	74.3	NR	0.75
					RMSSD	≤16 ms		44.2	88.3	73.1	68.8	NR	0.65
					LF	≤131.4 ms <sup>2</sup>		65.1	96.7	93.3	79.5	NR	0.87
					HF	≤183.5 ms <sup>2</sup>		83.7	61.7	61.0	84.1	NR	0.75
					LF/HF ratio	≤0.86		48.8	88.3	75.0	70.7	NR	0.70
COMPASS 31+HRV	NR		90.7	86.7	83.0	92.9	NR	0.96					

평가결과

연번	1저자 (연도)	주 적응증 (주임상진단도구)	대상자 수	HRV domain		구분 및 임계치		결과값							
				domain	변수	구분	cut-off	민감도 (%)	특이도 (%)	양성예측도 (%)	음성예측도 (%)	정확도(%)	AUC (95% CI)		
											1일	5일			
6	Wegeberg (2020)	제1형당뇨 (CART)	50 (자율신경병증 유 7, 경계 9, 무 24)	시간 주파수	SDNN	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.97	0.99
					SDANN									0.92	0.98
					SDNNi									0.94	0.96
					RMSSD									0.94	0.92
					VLF									0.94	0.95
					LF									0.96	0.95
					HF									0.93	0.93
LF:HF	0.67	0.69													
7	Razanskaite -Virbickiene (2017)	제1형당뇨 (CART)	208 (자율신경병증 유 67, 무 141)	시간	CV (양와위)	NR	<1.65	94.3	91.5	NR	NR	NR	0.90(0.83-0.96)		
					CV (심호흡)	NR	<1.45	97.3	96.2	NR	NR	NR	0.90(0.83-0.97)		
					CV (기립시)	NR	<1.50	96.2	93.0	NR	NR	NR	0.86(0.79-0.94)		
8	Lin (2017)	당뇨 (Ewing's test)	110 -당뇨 환자 90 (자율신경병증 유 40, 무 50) -비당뇨 20	시간	SDNN SDANN LF	NR	NR	72.0	66.0	NR	NR	NR		NR	
9	Chen (2015)	당뇨 (Ewing's test)	56 (자율신경병증 유 34, 무 22)	주파수	TP LF, HF LF/HF	NR	NR	61.8	72.7	77.8	55.2	66.1		0.63	
10	Tian (2019)	급성 경증-중등도 허혈성 뇌졸중 (Ewing's test)	66 (자율신경병증 심각 40, 경증 13), 대조군 13)	주파수	LF/HF	NR	1.80	53.8	92.5	NR	NR	NR		NR	
11	Akizuki (2019)	신경매개성실신 (임상진단)	39 (환자군 19, 대조군 20)	시간	CVRR	NR	4.997	78.9	85	NR	NR	NR	0.82(0.69-0.96)		

연번	1저자 (연도)	주 적응증 (주임상진단도구)	대상자 수	HRV domain		구분 및 임계치		결과값						
				domain	변수	구분	cut-off	민감도 (%)	특이도 (%)	양성예측도 (%)	음성예측도 (%)	정확도(%)	AUC (95% CI)	
12	Wang (2019)	미주신경성소실과 기립성빈맥 감별진단 (임상진단)	103 (환자군85, 대조군18)	주파수	dULF			36.2 ms2	73.3	72.5	NR	NR	NR	0.83(0.74-0.91)
					nULF	미주 신경성 소실		23.1 ms2	71.1	62.5	NR	NR	NR	0.66(0.54-0.78)
					dVLF			1004.7 ms2	68.9	60.0	NR	NR	NR	0.71(0.60-0.82)
					nVLF			944.5 ms2	62.2	60.0	NR	NR	-	0.68(0.57-0.79)
					dULF	기립성 빈맥		36.2 ms2	71.4	75.0	NR	NR	73.0	ㄱ
13	Dahms (2016)	전구성 알파 -시누클레인병증 (특발성 REM 수면 행동 장애) (임상진단)	40 (환자군20, 대조군20)	시간 주파수	TP			6.15	95	45	NR	NR	NR	0.68(0.5-0.8)
					ln HF			3.57	100	40	NR	NR	NR	0.68(0.5-0.9)
					ln LF	NR		4.89	90	45	NR	NR	NR	0.65(0.5-0.8)
					ln VLF			5.59	95	60	NR	NR	NR	0.80(0.7-0.9)
14	Cardoso (2021)	외상후 스트레스장애 (DSM-5, PCL-5)	유산한 여성 53명 (PTSD 유25/무28)	시간	SDNN	NR	69.8	76.0	78.6	63.2	75.0	NR	0.83 (p<.001)	
15	Guo (2013)	진행성 암 (Ewing's test)	47	시간	SDNN	NR	40 ms	63.2	75.0	NR	NR	70.2	NR	

CARTs, cardiovascular autonomic reflex tests  
 DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders  
 PCL-5, post-traumatic stress examination list 5  
 PTSD, Post-traumatic stress disorder  
 REM, rapid eye movement  
 NR, Not Reported  
 심박변이도 변수는 [부록 6] 참고

### 2.2.2. 질환과의 관련성

질환과의 관련성을 다룬 연구는 10편으로 심박변이도검사 결과를 바탕으로 특정 질병의 발생여부를 예측하는 연구였다. 상세한 내용은 [표3.4]에 제시하였다.

교차비를 통해 질병과의 관련성을 제시한 연구 7편 중 Estevez-Baez 등(2019)은 혼수상태 환자의 주파수 도메인을 이용한 심박변이도검사를 수행하였고, 3개월 추적관찰 시 생존과 사망여부를 확인한 결과, 유의한 수준의 교차비 차이는 없는 것으로 나타났다. 그 외 6편의 연구들은 김진자의 대사증후군 발병 여부, 소아기에 발생한 두개인두종의 장기 추적관찰 시의 대사증후군 발생 예측, 참전 군인의 1년 후 외상후 스트레스 장애 발생 예측, 그리고 당뇨 환자의 신기능악화, 관상동맥석회화 발생 예측, 좌심실 비대 발생 예측 등의 목적으로 심박변이도검사를 수행하였고, 심박변이도검사에서 높은 전체 가변성을 가질수록 질병발생의 교차비는 감소하고, 낮은 가변성의 경우에는 교차비가 증가하는 일관된 추이를 보였다.

외상성 뇌손상 환자의 1년 후 신경학적 결과 예측, 교통사고 환자의 외상후 스트레스 장애 발생예측, 당뇨 환자의 자율신경병증 발생위험 예측과 허혈성심질환 또는 울혈성심부전 환자의 급성기 사망 예측을 다룬 3편의 연구는 민감도 31.0~100%, 특이도 72.7~100%로 결과를 제시하였다.

### 2.2.3. 의료결과의 영향

심박변이도검사로 인한 의료결과에의 영향을 살펴보고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

표 3.4 효과성 결과(질환예측)

연번	1저자(연도)	주 적응증		추적기간	대상자 수	HRV domain		임계치	결과값
		진단 및 목적				domain	변수		
16	조용진 (2021)	검진대상자	대사증후군 발생예측	NR	6827 (2662, 3992, 173)	심박변이도 종합값으로만 제시		≥ 74 74)HRV>38 ≤ 38	OR=1 OR=1.71 (1.52-1.93) (p<.05) OR=3.37 (2.44-4.65) (p<.01)
17	Jung (2020)	소아기 발병한 두개인두증	대사증후군 발병여부 예측	10.8년	53 (발생13,미발생40)	시간 주파수	SDNN TP RMSSD HF	NR	OR=0.91, p = 0.029 OR=0.91, p = 0.032 OR=0.92, p = 0.031 OR=0.82, p = 0.016
18	Estevez-Baez (2019)	혼수상태	사망예측	3개월	47 (사망20, 생존27)	주파수	nu-VLF p-LF p-VLF	NR	OR=1.75 (0.99 to 3.05) (p=.045) OR=0.12 (0.01 to 1.17) (p=.115) OR=4.88 (0.62 to 38.43) (p=.132)
19	Orlov (2015)	제1형당뇨	신기능악화예측	14년	370 (자율신경병증 유47, 무323)	시간	SDRR	20	초기 GFR loss 발생: OR=4.09 (1.65 to 10.12) (p=.002) 진행성 CKD 위험: HR=2.76 (1.44 to 5.30) (p=.002)
20	Minassian (2015)	참전군인	PTSD 발생예측	1년후	2160 (발생84,미발생2076)	주파수	LF:HF ratio	NR	OR=1.47 (1.10-1.98) (p=.01)
21	Henden (2014)	외상성뇌손상	후기 신경학적 결과를 예측	1년후	19 (심각한 손상 11, 경미 8)	주파수	TP LF HF	<2.113 <0.008 <2.179	민감도 75.0%, 특이도 81.8%, AUC 0.80 (0.58-1.01) 민감도 75.0%, 특이도 72.7%, AUC 0.81 (0.61-1.01) 민감도 87.5%, 특이도 81.8%, AUC 0.81 (0.60-1.02)
22	Shaikh al arab (2012)	교통사고 환자	PTSD 발생예측	2~6개월 후	18 (발생7,미발생11)	시간	Variability Index (%)	2.19	민감도 85.7%, 특이도 81.8%, AUC 0.92 (0.79-1.05)
23	Rodrigues (2010)	제1형당뇨	관상동맥 석회화 발생예측	약 6년	제1형당뇨 (발생175,미발생285) 비당뇨 (발생149,미발생356)	시간	SDRR	NR	관상동맥석회화 발생 OR=0.71 (0.56 to 0.90) (p=.005)
24	Nishimura (2004)	신장투석환자	좌심실비대	NR	217 (당뇨성 154, 비당뇨성 63)	시간 주파수	pNN50	% (0, <2%; 1, ≥2%)	OR=0.79 (0.67 to 0.93) (p=0.0053) OR=0.09 (0.03 to 0.273) (p <0.0001)
							HF	ms2 (0, <500 ms2 ; 1, ≥500 ms2)	OR=0.99 (0.99 to 0.99) (p <0.0001) OR=0.06 (0.02 to 0.19) (p <0.0001)

## 평가결과

연번	1저자(연도)	주 적응증			대상자 수	HRV domain		임계치	결과값
		진단 및 목적	추적기간			domain	변수		
25	Takase (1992)	당뇨	자율신경병증발생위험예측	NR	당뇨 25 (자율신경병증 유 13, 무12)	시간	SDRR	<20	민감도 31.0%, 특이도 100%
								<30	민감도 72.0%, 특이도 92.0%
		허혈성심질환, 울혈성심부전	사망예측	급성	사망(사망4, 생존 14)			<20	민감도 50.0%, 특이도 100%
								<30	민감도 50.0%, 특이도 93.0%
<20	민감도 75.0%, 특이도 93.0%								
<30	민감도 100%, 특이도 78.0%								

PTSD, Post-traumatic stress disorder

GFR, Glomerular filtration rate

CKD, Chronic Kidney Disease

OR, Odds Ratio

HR, Hazard Ratio

심박변이도 변수는 [부록 6] 참고

# IV

## 결과요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

자율신경계이상검사는 체내의 생리학적 항상성을 유지하는 복합신경망인 자율신경계의 이상여부를 평가하는 검사이다. 이 중 '심박변이도검사'는 안정상태의 심박변이도를 5분간 측정 후 정상 동성 리듬만을 대상으로 컴퓨터로 통계 분석하여 자율신경계의 조절작용, 교감·부교감신경간의 균형상태 및 각각의 활성도를 평가함으로써 우울증, 정신신체형 장애 등의 진단에 보조적으로 활용하는 기술이다.

자율신경계이상검사[심박변이도검사]는 2006년에 비급여로 등재된 기술로 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 의료기술재평가를 한국보건의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.5.). 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)는 동 기술의 안전성 및 효과성에 대해 총 11인(신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의하였고, 2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서 최종심의하였다.

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 25편으로 모두 진단법평가연구였다.

비돌립위험 평가결과 환자선택 영역에서 비돌립 위험은 '높음'이 36%, '불확실'이 52%였으며, 중재검사 영역에서 비돌립위험은 '불확실'이 32%로 평가하였다. 참고표준검사 영역, 연구진행과 시점 영역에서는 비돌립 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다. 적용성의 우려에 대해서는 환자선택 영역에서 '불확실'이 36%, 중재검사 영역에서 '불확실'이 32%이었으며, 참고표준 영역에서는 비돌립 위험이 모두 낮은 것으로 평가하였다.

#### 1.1 안전성

심박변이도검사의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증, 위음성 및 위양성으로 인한 위해 등의 지표로 살펴보고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다

#### 1.2 효과성

효과성은 진단정확성, 질병과의 관련성(질병예측 등), 의료결과의 영향의 지표로 살펴보고자 하였다.

진단정확성은 15편의 연구에서 임상진단과 비교한 결과를 다루었고, 전체 질병을 대상으로 한 민감도는 44.2~100%, 특이도는 39.2~96.2%, 양성예측도 53.2~93.3%, 음성예측도 47.6~85.9%였으며,

정확도는 62.7~84%, 곡선하 면적(Area Under the Curve, AUC)는 0.63~0.97로 다양하였다. 세부특성별로 분류 시 당뇨병 환자 대상 문헌(9편), 그외 질환 대상 문헌(6편)으로 구분하였을 때와 영역별로 구분하였을 때에도 정확도가 일관되지 않는 등 유사한 추이를 보였다.

질환과의 관련성을 다룬 연구는 8편으로 심박변이도검사 결과를 바탕으로 특정 질병의 발생여부를 예측하는 연구였다. 교차비를 통해 질환과의 관련성을 제시한 연구 7편 중 1편(혼수상태 환자의 사망예측)을 제외하고 검진자의 대사증후군 발병 여부, 소아기에 발생한 두개인두종의 장기 추적관찰 시의 대사증후군 발생 예측, 참전 군인의 1년 후 외상후 스트레스 장애 발생 예측, 그리고 당뇨병 환자의 신기능악화, 관상동맥석회화 발생 예측, 좌심실 비대 발생 예측 등의 목적으로 수행한 심박변이도검사에서 가변성 수치가 높을수록 질병발생의 교차비는 감소하고, 가변성 수치가 낮을수록 교차비가 증가하는 일관되게 반비례하는 추이를 보였다. 외상성 뇌손상 환자의 1년 후 신경학적 결과 예측, 교통사고 환자의 외상후 스트레스 장애 발생예측, 당뇨 환자의 자율신경병증 발생위험 예측과 허혈성심질환 또는 울혈성심부전 환자의 급성기 사망 예측을 다룬 3편의 연구는 민감도 31.0~100%, 특이도 72.7~100%였다.

심박변이도검사로 인한 의료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다.

소위원회에서는 심박변이도검사와 관련한 안전성에 대한 문헌적 근거는 확인할 수 없었으나, 주로 심전도계를 이용하는 비침습적인 검사로 안전성에는 문제가 없다고 판단하였다. 그리고 자율신경계기능 이상 여부에 대한 진단정확도가 일관되지 않으나 질환발생과 변이정도와의 반비례 관계 등을 종합할 때 진단에 도움이 된다는 의견이었다. 그러나 임상분야 별로 동 검사의 필요성 및 활용도에 대하여 차이가 있었으며, 측정영역에 대한 임상적 유용성에 대해서도 전문가 간 이견이 있었다.

## 2. 결론

통합 자율신경계이상검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

심박변이도검사는 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능평가 목적으로 사용시 안전한 기술로 판단하였다.

심박변이도검사의 효과성은 i) 당뇨병성 자율신경병증 등 질병진단 및 환자상태 평가에 도움을 줄 수 있는 기술, ii) 임상에서 주로 연구목적으로 활용되고 있는 임상적 유용성이 제한적인 기술, iii) time domain을 사용하는 경우에 당뇨병성 자율신경병증 등 질병진단 및 환자상태 평가에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사이지만 단독검사로는 연구결과가 많지 않아 근거가 부족한 상태로 통합지표로의 활용을 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술, iv) frequency domain을 사용하는 경우로 제한하여 임상적 유용성이 있는 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서는 심박변이도검사에 대한 여러 전문가 간 이견을 포함한 소위원회 결론을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

자율신경계이상검사[심박변이도검사]는 비침습적 검사로 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계검사들을 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을

때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 자율신경계이상검사[심박변이도검사]를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2022년 2월판.
2. 대한내과학회편. HARRISON'S 내과학(volume 3). 도서출판 MID. 2017. p3,799.
3. 대한신경과학회. 신경학 3판, 범문 에듀케이션. 2017년. 435p
4. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014. 88p.
5. American medical association. current procedural terminolog. 2021.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Neurofeedback and biofeedback for mood and anxiety disorders: a review of the clinical evidence and guidelines. 2014.
7. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Circadian heart rate monitoring for psychiatric diagnosis. 2005.
8. Robertson D., Biaggioni I., Burnstock G., Low P., Paton J. Primer on the Autonomic Nervous System. the Third Edition Elsevier Inc. 2012
9. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 Available URL from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>. (접속일: 2023.4.24.)
10. 건강보험심사평가원 비급여진료비정보. Available URL from: <https://www.hira.or.kr/npay/index.do?pgmid=HIRAA030009000000#app%2Frb%2FnpayDamtInfoList> (접속일: 2023.1.10.)
11. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지. Available URL from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok> (접속일: 2023.1.10.)
12. 식품의약품안전처 의료기기정보포털 홈페이지. Available URL from: <https://https://udiportal.mfds.go.kr/search/data/MNU10029> (접속일: 2023.1.10.)
13. 김원, 우종민, 채정호. 정신과에서 심박 변이도(Heart rate Variability)의 이용. 신경정신의학, 2005; 44(2): 176-184.
14. 조은빈, 박기종. 자율신경질환의 척도. J Korean Neurol Assoc. 2021; 39 (2suppl): 60-72.
15. Brusseau V, Tauveron I, Bagheri R, Ugbole UC, Magnon V, Bouillon-Minois JB, Navel V, Dutheil F. Heart Rate Variability in Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 18;19(6):3606.
16. Cheng YC, Su MI, Liu CW, Huang YC, Huang WL. Heart rate variability in patients with anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Mar 27. doi: 10.1111/pcn.13356. Epub ahead of print.
17. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. In: Levin KH, Chauvel P. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier. 2019;407-18.
18. Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle & Nerve. 2021;63:10-21.
19. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017 Sep 28;5:258.
20. 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 Mar 1;93(5):1043-65.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 정량적 발한 측삭반사검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2022년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 2월 18일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2023년 제1차 의료기술재평가위원회

#### 1.1.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 12월 30일~2023년 1월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.1.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 1월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

통합 자율신경계 이상검사 소위원회는 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인 의 전문의로 구성하였다. 소위원회의 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 4월 25일
- 회의내용: 평가계획서 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 6월 27일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 9월 20일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 1일
- 회의내용: 결론 내용 확인 및 결론방향 논의

### 2.5 제5차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 21일
- 회의내용: 최종결론 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지(검색일: 2022.5.9.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Autonomic Nervous System/ab [Abnormalities]	784
	2	exp Autonomic Nervous System Diseases/	32,248
	3	1 or 2	33,020
	4	exp Anxiety Disorders/	86,682
	5	exp Depressive Disorder/	117,956
	6	exp Panic Disorder/	7,193
	7	exp "Trauma and Stressor Related Disorders"/	46,967
	8	4 or 5 or 6 or 7	228,836
대상자 종합	9	3 or 8	261,284
중재	10	(exp Heart Rate/ or heart rate.mp.) adj4 variability.mp.	23,136
대상자 & 중재	11	9 and 10	1,845
제한	12	limit 11 to humans	1,798
	13	limit 11 to animals	84
	14	12 not 13	1,759
	15	limit 14 to english language	<b>1,652</b>

##### 3.1.2 Ovid Embase 1974 to 2022 May 06 (검색일: 2022.5.9.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp autonomic neuropathy/	28,818
	2	exp anxiety disorder/	282,359
	3	exp depression/	545,246
	4	exp panic/	25,036
	5	stress disorder*.mp.	79,121
	6	((stress or stressor) and related disorder*).mp.	6,428
	7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	759,141
	8	(heart rate adj4 variability).mp.	40,613
대상자 종합	9	7 and 8	4,287
중재	10	limit 9 to human	3,980
대상자 & 중재	11	limit 9 to animals	138
제한	12	limit 9 to animal studies	137

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	13	10 not (11 or 12)	3,954
	14	limit 13 to english language	3,782
	15	limit 14 to article	2,326

### 3.1.3 APA PsycInfo 1806 to May Week 1 2022 (검색일: 2022.5.9.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Autonomic Nervous System Disorders/	551
	2	exp Anxiety Disorders/	56,126
	3	exp major depression/	147,436
	4	exp Panic Disorder/	7,864
	5	stress disorder*.mp.	54,483
	6	((stress or stressor) and related disorder*).mp.	6,902
대상자 종합	7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	245,866
중재	8	(heart rate adj4 variability).mp.	5,122
대상자 & 중재	9	7 and 8	849
제한	10	limit 9 to human	809
	11	limit 9 to animal	22
	12	10 not 11	801
	13	limit 12 to peer reviewed journal	713
	14	limit 13 to english language	688

### 3.1.4 Cochrane Library (검색일: 2022.5.9.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Autonomic Nervous System Diseases] explode all trees	1,559
	2	MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees	7,732
	3	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	13,234
	4	MeSH descriptor: [Panic Disorder] explode all trees	982
	5	(stress disorder*):ti,ab,kw	16,093
	6	((stress or stressor) related disorder*):ti,ab,kw	6,690
대상자 종합	7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	35,923
중재	8	((heart rate) near/4 variability):ti,ab,kw	8,128
대상자 & 중재	9	#7 and #8	530
제한	10	Pubmed or Embase	1,151,361
	11	#9 and #10	332

## 3.2 국내데이터 베이스(검색일: 2022.5.9.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	"heart rate variability"[tiab]	335	Advanced Search
	소계		335	
한국의학논문데이터 베이스(KMbase)	1	[ALL=심박 변이도] OR [ALL=심박변이도] OR [ALL=heart rate variability]	862	고급검색 검색필드: 전체 국내발표논문
	소계		862	
한국학술정보(KISS)	1	(전체=심박 변이도 OR 전체=심박변이도 OR 전체=heart rate variability)	245	상세검색 의약학분야 (한의학 제외) 학술지
	소계		245	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체 : 심박 변이도 <OR> 전체 : 심박변이도 <OR> 전체 : heart rate variability	450	상세검색 검색필드: 전체 국내학술논문 의약학분야
	소계		450	
한국과학기술정보 연구원(ScienceOn)	1	심박변이도	128	상세검색 국내논문 검색필드: 전체 (필터: 관련 학술지)
	2	heart rate variability	371	
	소계		499	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험평가 서식

#### - QUADAS-2

평가기준	평가결과
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

평가기준	평가결과
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비몰림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비몰림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비몰림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

## 4.2 자료추출 양식

연번	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계:</li> </ul>
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 질환명</li> </ul> </li> <li>중재검사                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 임계값</li> </ul> </li> <li>참고표준검사(있으면 제시)</li> </ul>
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>안전성 결과</li> </ul>
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> <li>결과변수</li> </ul>
비고	

\* 제 1저자 기준

## 5. 최종 선택문헌

연번	서지정보
1	Rathod S, Phadke L, Chaskar U, Patil C. Heart Rate Variability measured during rest and after orthostatic challenge to detect autonomic dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus using the Classification and Regression Tree model. <i>Technol Health Care</i> . 2022;30(2):361-378.
2	Pop-Busui R, Backlund JC, Bebu I, Braffett BH, Lorenzi G, White NH, Lachin JM, Soliman EZ; DCCT/EDIC Research Group. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. <i>J Diabetes Investig</i> . 2022 Jan;13(1):125-133.
3	Peng Y, Liu YS, Wu MY, Chen CN, Li CQ, Jiang AQ, Li CX, Wang Y, Tian G, Pan SY, Xu LL. Evaluation of the Degree of Agreement of Four Methods for Diagnosing Diabetic Autonomic Neuropathy. <i>Front Neurol</i> . 2021 May 25;12:637099.
4	Lai YR, Huang CC, Cheng BC, Tsai NW, Chiu WC, Chang HW, Chen JF, Lu CH. Feasibility of combining heart rate variability and electrochemical skin conductance as screening and severity evaluation of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. <i>J Diabetes Investig</i> . 2021 Sep;12(9):1671-1679.
5	Zhang Z, Ma Y, Fu L, Li L, Liu J, Peng H, Jiang H. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and Heart Rate Variability for Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in People with Type 2 Diabetes. <i>J Diabetes Res</i> . 2020 Oct 30;2020:5316769.
6	Wegeberg AM, Lunde ED, Riahi S, Ejskjaer N, Drewes AM, Brock B, Pop-Busui R, Brock C. Cardiac vagal tone as a novel screening tool to recognize asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy: Aspects of utility in type 1 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2020 Dec;170:108517.
7	Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> . 2017 Jan 19;17(1):34.
8	Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2017 Nov;96(45):e8296.
9	Chen J, Yang SB, Liu J, Tang ZH. Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: preliminary analysis. <i>Diabetol Metab Syndr</i> . 2015 Sep 10;7:74.
10	Tian G, Xiong L, Leung H, Soo Y, Leung T, Wong LK. Beat-to-beat blood pressure variability and heart rate variability in relation to autonomic dysregulation in patients with acute mild-moderate ischemic stroke. <i>J Clin Neurosci</i> . 2019 Jun;64:187-193.
11	Akizuki H, Hashiguchi N. Heart rate variability in patients presenting with neurally mediated syncope in an emergency department. <i>Am J Emerg Med</i> . 2020 Feb;38(2):211-216.
12	Wang Y, Zhang C, Chen S, Li X, Jin H, Du J. Frequency Domain Indices of Heart Rate Variability are Useful for Differentiating Vasovagal Syncope and Postural Tachycardia Syndrome in Children. <i>J Pediatr</i> . 2019 Apr;207:59-63.
13	Dahms C, Guenther A, Schwab M, Schultze T, Nowack S, Hoyer D, Ehrhardt J, Witte OW, Mayer G, Rupprecht S. Dysautonomia in prodromal $\alpha$ -synucleinopathy: peripheral versus central autonomic degeneration. <i>Eur J Neurol</i> . 2016 May;23(5):878-90.
14	de Faria Cardoso C, Ohe NT, Bader Y, Afify N, Al-Homedi Z, Alwedami SM, O'Sullivan S, Campos LA, Baltatu OC. Heart Rate Variability Indices as Possible Biomarkers for the Severity of Post-traumatic Stress Disorder Following Pregnancy Loss. <i>Front Psychiatry</i> . 2022 Jan 4;12:700920.
15	Guo Y, Palmer JL, Strasser F, Yusuf SW, Bruera E. Heart rate variability as a measure of autonomic dysfunction in men with advanced cancer. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> . 2013 Sep;22(5):612-6.
16	조용진; 송동원. 심박변이도와 대사증후군의 연관성. <i>Soonchunhyang Medical Science</i> , 2021, 27.1: 1-4.
17	Jung HW, Kim HY, Kim JY, Cheon JE, Kim IO, Kim SK, Shin CH, Yang SW, Lee YA. Autonomic Dysfunction is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Patients with Childhood-Onset Craniopharyngioma. <i>Horm Metab Res</i> . 2020 Jul;52(7):500-508.
18	Estévez-Báez M, Machado C, García-Sánchez B, Rodríguez V, Alvarez-Santana R, Leisman G, Carrera JME, Schiavi A, Montes-Brown J, Arrufat-Pié E. Autonomic impairment of patients in coma with different Glasgow coma score assessed with heart rate variability. <i>Brain Inj</i> .

연번	서지정보
	2019;33(4):496-516.
19	Orlov S, Cherney DZ, Pop-Busui R, Lovblom LE, Ficociello LH, Smiles AM, Warram JH, Krolewski AS, Perkins BA. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2015 Jul 7;10(7):1136-44.
20	Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, Nievergelt CM, Geyer MA, Risbrough VB; Marine Resiliency Study Team. Association of Predeployment Heart Rate Variability With Risk of Postdeployment Posttraumatic Stress Disorder in Active-Duty Marines. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2015 Oct;72(10):979-86.
21	Hendén PL, Söndergaard S, Rydenhag B, Reinsfelt B, Ricksten SE, Aneman A. Can baroreflex sensitivity and heart rate variability predict late neurological outcome in patients with traumatic brain injury? <i>J Neurosurg Anesthesiol</i> . 2014 Jan;26(1):50-9.
22	Shaikh al arab A, Guédon-Moreau L, Ducrocq F, Molenda S, Duhem S, Salleron J, Chaudieu I, Bert D, Libersa C, Vaiva G. Temporal analysis of heart rate variability as a predictor of post traumatic stress disorder in road traffic accidents survivors. <i>J Psychiatr Res</i> . 2012 Jun;46(6):790-6.
23	Rodrigues TC, Ehrlich J, Hunter CM, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Reduced heart rate variability predicts progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes and controls without diabetes. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2010 Dec;12(12):963-9.
24	Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N, Yoshikawa T, Takahashi H, Ono T. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2004 Oct;19(10):2532-8.
25	Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, Nishioka T, Mizuno K, Nakamura H. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. <i>J Electrocardiol</i> . 1992 Apr;25(2):79-88.

## 6. 심박변이도검사 영역 및 측정변수

심박변이도검사 영역 및 측정변수는 Shaffe 등(2017)을 바탕으로 작성하였다.

### 6.1 시간 영역 지수

측정변수	단위	설명
SDNN	ms	NN 간격의 표준편차
SDRR	ms	RR 간격의 표준편차
SDANN	ms	24시간 HRV 기록의 각 5분 분절에 대한 평균 NN 간격의 표준 편차
SDNN index (SDNNI)	ms	24시간 HRV 기록의 각 5분 분절에 대한 모든 NN 간격의 표준 편차의 평균
pNN50	%	50ms 이상 차이가 나는 연속 RR 간격의 백분율
HR Max -HR Min	bpm	각 호흡 주기 동안 최고 심박수와 최저 심박수의 평균 차이
RMSSD	ms	연속적인 RR 간격 차이의 평균 제곱근
HRV triangular index		RR 간격 히스토그램의 밀도를 높이로 나눈 적분
TINN	ms	RR 간격 히스토그램의 기준선 너비

### 6.2 주파수 영역 지수

측정변수	단위	설명
ULF power	ms <sup>2</sup>	초저주파 대역의 절대 전력( $\leq 0.003\text{Hz}$ )
VLF power	ms <sup>2</sup>	극저주파 대역의 절대 전력( $0.0033\sim 0.04\text{Hz}$ )
LF peak	Hz	저주파 대역의 최고 주파수( $0.04\sim 0.15\text{Hz}$ )
LF power	ms <sup>2</sup>	저주파 대역의 절대 전력( $0.04\sim 0.15\text{Hz}$ )
LF power	nu	저주파 대역( $0.04\sim 0.15\text{Hz}$ )의 상대 전력(일반 단위)
LF power	%	저주파 대역의 상대 전력( $0.04\sim 0.15\text{Hz}$ )
HF peak	Hz	고주파 대역의 최고 주파수( $0.15\sim 0.4\text{Hz}$ )
HF power	ms <sup>2</sup>	고주파 대역의 절대 전력( $0.15\sim 0.4\text{Hz}$ )
HF power	nu	일반 단위의 고주파수 대역( $0.15\sim 0.4\text{Hz}$ )의 상대 전력
HF power	%	고주파 대역의 상대 전력( $0.15\sim 0.4\text{Hz}$ )
LF/HF	%	LF 대 HF 전력 비율

### 6.3 비선형 측정

측정변수	단위	설명
S	ms	총 HRV를 나타내는 타원의 면적
SD1	ms	항등선(line of identity)에 수직인 Poincaré plot 표준편차
SD2	ms	항등선(line of identity)에 따르는 Poincaré plot 표준 편차
SD1/SD2	%	SD1 대 SD2의 비율
ApEn		시계열의 규칙성과 복잡성을 측정하는 대략적인 엔트로피
SampEn		시계열의 규칙성과 복잡성을 측정하는 샘플 엔트로피

---

측정변수	단위	설명
DFA $\alpha_1$		단기 변동을 설명하는 Detrended 변동 분석
DFA $\alpha_2$		장기 변동을 설명하는 Detrended 변동 분석
D2		시스템 동역학 모델을 구성하는 데 필요한 최소 변수 수를 추정하는 상관 차원

**발행일** 2023. 5. 31.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

---

ISBN : 979-11-92691-89-3