

수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애의 평가

영남대학교 의과대학 내과학교실

이학준, 박혜정, 신창진, 김기범, 정진홍, 이관호, 이현우

= Abstract =

Evaluation of Autonomic Neuropathy in Patients with Sleep Apnea Syndrome

Hak Jun Lee, M.D., Hye Jung Park, M.D., Chang Jin Shin, M.D., Ki Beom Kim, M.D.,
Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D., Hyun Woo Lee, M.D.

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

Background : Sleep apnea syndrome, which occurs in 1~4% of the adult population, frequently has different cardiovascular complications such as hypertension, ischemic heart disease, cardiac arrhythmia as well as sleep-wake disorder such as excessive daytime hypersomnolence or insomnia. Mortality and vascular morbidity are reported to be significantly higher in sleep apnea syndrome patients than in normal population.

According to the recent studies, autonomic dysfunction as well as hypoxemia, hypercapnic acidosis, and increased respiratory effort, may play a role in the high prevalence of cardiovascular complications in patients with sleep apnea syndrome. However the cause and mechanism of autonomic neuropathy in patients with sleep apnea syndrome are not well understood. We studied the existence of autonomic neuropathy in patients with sleep apnea syndrome and factors which influence the pathogenesis of autonomic neuropathy.

Method : We used the cardiovascular autonomic neuropathy(CAN) test as a method for evaluation of autonomic neuropathy. The subjects of this study were 20 patients who diagnosed sleep apnea syndrome by polysomnography and 15 persons who were normal by polysomnography.

Results : Body mass index and resting systolic blood pressure were higher in sleep apnea group than control group. Apnea index(AI), respiratory disturbance index(RDI) and snoring time percentage were significantly higher in sleep apnea group compared with control group. But there were no significant differences in saturation of oxygen and sleep efficiency in two groups. In the cardiac autonomic neuropathy test, the valsalva ratio was significantly low in sleep apnea group compared with control group but other tests had no differences

between two groups. The CAN scores and corrected QT(QTc) interval were calculated significantly higher in sleep apnea group, but there were no significant correlations between CAN scores and QTc interval. There were no significant data of polysomnography to correlate to the CAN score. It meant that the autonomic neuropathy in patients with sleep apnea was affected by other multiple factors.

Conclusion : The cardiovascular autonomic neuropathy test was a useful method for the evaluation of autonomic neuropathy in patients with sleep apnea syndrome and abnormalities of cardiovascular autonomic neuropathy were observed in patients with sleep apnea syndrome. However, we failed to define the factors that influence the pathogenesis of autonomic neuropathy of sleep apnea syndrome. This study warrants further investigations in order to define the pathogenesis of autonomic neuropathy in patients with sleep apnea syndrome.

Key words : Sleep apnea syndrome, Autonomic neuropathy

서 론

수면 무호흡 증후군은 수면시 심한 코골음과 주간 과다 졸음증을 주 증상으로 하고 수면 중에 다발성 무호흡 발작을 보이는 증후군으로써 발생 빈도는 정확하게 알려져 있지 않으나 무호흡 지수-저호흡 지수를 5이상으로 할 때 여자에서 9%, 남자에서는 24%이며, 무호흡 지수-저호흡 지수 5이상과 주간 과다 졸음증 증상이 있는 것을 기준으로 할 때는 남자 4%, 여자는 2% 정도이다¹⁾. 이러한 환자들에서 심부정맥^{2~5)}, 허혈성 심질환^{6~7)}, 고혈압^{8~16)},과 같은 심혈관 질환의 발생 빈도가 높다. 이러한 심혈관 합병증은 수면 무호흡 증후군 환자에서 수면 중에 관찰할 수 있는 저산소증¹⁴⁾, 고탄산혈증¹⁷⁾, 흉곽내 압력의 변화¹⁸⁾, 각성¹³⁾과 그 이외의 다양한 요인들에 의한 자율 신경 장애가 관여한다고 한다.

자율 신경 장애 중에서 특히 교감 신경계의 활성화는 심혈관 합병증과 주간에도 지속되는 고혈압의 발생에 중요한 역할을 한다^{18~22)}. 최근에 수면 무호흡 증후군 환자에서 이러한 자율 신경 장애 유무와 장애 정도를 확인하기 위한 자율 신경 장애 검사로 혈중 카테콜아민, 24시간 뇨중 카테콜아민의 측정과^{20, 21)} 근육 교감 신경 활성화도 측정²²⁾등이 이용된 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 현재까지도 자율 신경 장애를 유발하는 요인이나 발생 기전이 잘 밝혀져 있지 않으며 자율

신경 장애의 유무에 관해서도 상반되는 결과가 발표되고 있다²³⁾. 현재까지 사용되고 있는 자율 신경 장애 검사로 혈중 혹은 24시간 뇨중 카테콜아민 검사는 정확한 수치를 구하기 위하여는 표본의 채취와 저장에 있어서 상당한 주의가 필요하며 많은 요소들에 의하여 측정 결과가 달라질 수 있으며, 근육 교감 신경 활성화도 측정도 나이와 같은 여러 가지 요소들에 의하여 측정 결과가 달라질 수 있는 단점이 있다^{23~25)}.

저자들은 심혈관 자율 신경 장애의 평가로 사용되고 있는 심혈관 자율 신경 장애 검사법²⁶⁾을 이용하여 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애 유무를 확인하고, 자율 신경 장애의 정도를 평가하여 보았다. 또한 심혈관 자율 신경 장애 검사 결과와 수면 무호흡 증후군 환자에서 수면시의 수면 다원 검사 결과인 무호흡 지수, 산소 포화도, 수면 효율 등과의 상관 관계를 구하여 자율 신경 장애의 발생에 관여하는 요인을 알아 보았으며, 당뇨병 환자에서 자율 신경 장애가 있을 시 심부정맥을 일으켜 돌연사와 관계가 있는 것으로 알려진²⁷⁾ corrected QT간격을 구하여 수면 무호흡 환자에서의 자율 신경 장애 정도와의 상관 관계도 알아보았다.

대상 및 방법

1997년 5월부터 1997년 10월까지 수면 무호흡 증세

로 영남 의대 의료원 내과를 방문하여 수면 다원 검사를 실시한 환자를 대상으로 하였다. 수면 다원 검사에서 무호흡 지수(apnea index)가 5이상이며 호흡 장애 지수(respiratory disturbance index)가 10이상 이었던 환자를 환자군으로 하였고 정상이었던 환자를 대조군으로 하였다. 모든 대상 환자에서 수면 다원 검사를 실시하기 직전에 심혈관 자율 신경 장애 검사를 실시하였고 시간과 검사자에 따른 오차를 줄이기 위하여 대상 환자에서 일정한 시간에 동일인이 동일한 방법으로 검사를 실시하였다. 심혈관 자율 신경 장애 검사는 1985년 Ewing 등²⁶⁾에 의해 발표된 방법에 따라 심호흡시의 최대 심박동과 최소 심박동의 차이(E:I ratio), Valsalva maneuver 동안의 최장 R-R 간격과 maneuver 후의 최단 R-R 간격의 비(Valsalva ratio), 와위에서 입위로의 체위 변동시 30번째 심박동 전후의 최장 R-R간격과 15번째 심박동 전후의 최단 R-R 간격의 비(30:15 ratio)와 와위에서 입위로의 체위 변 동시의 수축기 혈압의 변동, 지속적 악력 운동시의 이완기 혈압의 변화 등을 포함한 5가지 항목을 시행하였다(Table 1). 자율 신경 장애 정도의 분류도 Ewing 등²⁶⁾의 분류에 따라 정상(normal), 조기 장애(early involvement), 명확한 장애(definite involvement), 심한 장애(severe involvement), 비정형 장애(atypical involvement)로 분류하였다.

모든 심박동 검사에서 정상은 심박동이 정상이거나 한가지에서 경계적 이상이 있을 때, 조기 장애는 한가지가 비정상이거나 2가지의 경계적 이상이 있을 때, 명확한 장애는 2가지 이상의 비정상이 있을 때, 심한 장애는 명확한 장애와 1가지 혹은 2가지가 비정상이나 2가지의 경계적 이상이 동반될 때로 하였고 이외를 비정형 장애로 정의하였다. 각 측정 항목의 비 정상 정도에 따라 정상은 0점, 중간 정도의 이상은 0.5점, 비정상은 1점으로하여 5가지 항목의 점수를 합하여 점수의 차이에 따라 장애 정도를 분류하였다.

Corrected QT (QTc)간격은 Bazett's 공식²⁷⁾[$C = QT/(R-R \text{ Interval})^{1/2}$]을 사용하여 휴식시의 심전도에서 산출하였으며 QTc 간격이 440msec 이상 일 때를 연장된 것으로 판정하였다.

대상에서 제외되었던 환자들은 자율 신경계의 기능 이상을 유발할 수 있는 허혈성 심장 질환, 당뇨병, 심한 음주 병력을 가진 환자, 뇌 혹은 척추 신경 장애를 가진 환자, 베타 차단제(β -blocker)와 같은 항고혈압 약물의 복용자, 중추 신경 질환 치료제를 복용하고 있는 환자들이었으며 항고혈압제는 1주일이상 복용이 중단되었던 예를 대상으로 하였다.

수면 다원 검사 결과와 자율 신경 장애 정도와의 상관 관계를 알아 보기 위하여 수면 다원 검사 결과의 소견인 수면 무호흡 지수, 호흡 장애 지수, 산소포화도 100% 이하때의 평균 산소 포화도(mean O_2

Table 1. Cardiovascular autonomic neuropathy test

Test	Measurement	Normal	Borderline	Abnormal
Valsalva maneuver	Valsalva ratio	≥ 1.21	1.11~1.20	≤ 1.10
Lying to standing heart rate response	30 : 15 ratio	≥ 1.04	1.01~1.03	≤ 1.00
Heart rate response to deep breathing	Maximum-minimum heart rate(beats/min)	≥ 15	11~14	≤ 10
Postural blood pressure change	Fall in systolic BP(mmHg)	≤ 10	11~29	≥ 30
Sustained handgrip test	Rise in diastolic BP(mmHg)	≥ 16	11~15	≤ 10

saturation), 산소 포화도 90% 이하때의 평균 산소 포화도, 최하 산소 포화점 (lowest desaturation point), 코골이 시간비 (snoring time percentage), 수면 시간 (sleeping period time), 각성 시간 (wakefulness time), 수면 효율 지수 (sleep efficiency index) 등을 환자군과 대조군 사이의 차이를 알아보았고, 이들과 심혈관 자율 신경 검사 결과와의 상관 관계를 구하여 자율 신경 장애의 정도와 유의한 관계를 가지는 요인을 알아보았다. 심혈관 자율 신경 장애 검사의 각 항목별 결과와 각 항목별 점수의 합계를 환자군과 대조군에서 비교하여 차이를 알아보았고, 장애 정도에 따른 환자의 분포를 구하여 Ewing 등이 발표한 당뇨병에서의 환자 분포와 비교하여 차이를 구하였다.

Corrected QT 간격을 구하여 환자군과 대조군 사이의 차이를 구해 보고, 심혈관 자율 신경 장애 점수와의 상관 관계를 구하여 수면 무호흡 환자군에서 당뇨병 환자와 같이 자율 신경 장애 정도와 비례하는 QT 간격의 연장이 있는지를 알아보았다.

통계 처리는 SPSS/PC PLUS를 사용하여 t-test 및 상관 관계 분석을 하였으며 유의 수준은 5% 미만으로 하였다.

결 과

대상 환자는 수면 다원 검사를 시행한 전체 환자 중에서 당뇨병, 뇌경색, 항고혈압 약물 복용, 허혈성 심질환 병력을 가진 사람을 제외한 총 35명의 환자였으며 성별로는 모두 남성이었다.

이들 중 수면 다원 검사에서 수면 무호흡 증후군으로 진단된 환자는 20명이었고 수면 무호흡증이 없었던 15명을 대조군으로 하였다. 환자군과 대조군에서 평균 나이는 각각 39.35 ± 7.93 세, 44.40 ± 13.65 세로 유의한 차이가 없었다. 신장은 환자군이 171.35 ± 5.83 cm, 대조군이 166.00 ± 5.20 cm로 환자군이 유의하게 더 컸으며 ($p=0.007$), 체중도 환자군이 75.90 ± 11.40 Kg, 대조군이 66.20 ± 6.22 Kg으로 환자군

Table 2. Subjects characteristics of the sleep apnea syndrome

	Apnea(N=20)	Control(N=15)
Age(yrs)	39.35 ± 7.93	44.40 ± 13.65
Height(cm)	$171.35 \pm 5.83^*$	166.00 ± 5.20
Weight(Kg)	$75.90 \pm 11.40^*$	66.20 ± 6.22
Body mass index	$25.88 \pm 3.74^*$	23.88 ± 1.87
Systolic BP(mmHg)	$136.10 \pm 16.23^*$	126.00 ± 11.75
Diastolic BP(mmHg)	75.45 ± 11.23	70.46 ± 9.03
Heart rate(beat/min)	69.25 ± 10.88	65.46 ± 9.26

Values are mean \pm SD, * : $p < 0.05$

이 유의하게 더 무거웠다 ($p=0.005$). 비만도로 계산한 체질량 지수는 환자군이 25.88 ± 3.74 (Kg/m²)로 대조군의 23.88 ± 1.87 (Kg/m²)에 비해 유의하게 더 높았다 ($p=0.048$). 휴식시의 수축기 혈압은 환자군이 136.10 ± 16.23 mmHg로 대조군의 126.00 ± 11.75 mmHg보다 유의하게 높았다 ($p=0.049$) (Table 2).

환자군과 대조군에서 수면 다원 검사 결과는 환자군의 무호흡 지수와 호흡 부전 지수가 각각 22.85 ± 15.50 , 40.45 ± 21.97 로 대조군의 1.13 ± 0.91 과 3.26 ± 2.34 보다 유의하게 높았다 ($p < 0.001$). 코골이 시간비 (snoring time percentage)도 환자군과 대조군에서 각각 $27.70 \pm 25.61\%$, $8.06 \pm 11.54\%$ 로 환자군에서 유의하게 높았다 ($p=0.009$). 그러나 최저 산소 포화치, 산소 포화도, 수면 시간, 각성 시간과 수면 효율 지수는 양군에서 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

자율 신경 장애 검사는 대상 환자에서 Ewing 등²⁶⁾의 방법인 심혈관 자율 신경 (cardiovascular autonomic neuropathy : CAN) 검사를 시행하였다 (Table 1).

심혈관 자율 신경 장애 검사로 측정된 5가지 항목 중에서 Valsalva ratio가 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이를 보였으나 ($p=0.013$), 나머지 4가지 항목은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 각각의 항목별 이상 정도를 점수로 계산하여 5가지 항목을 합

Table 3. Results of polysomnogram in sleep apnea syndrome

	Apnea(N=20)	Control(N=15)
Apnea index	22.85 ± 15.50*	1.13 ± 0.91
Respiratory disturbance index	40.45 ± 21.97*	3.26 ± 2.34
SaO ₂ ≤ 100(%)	91.80 ± 4.21	93.86 ± 1.18
SaO ₂ ≤ 90(%)	86.25 ± 3.38	86.20 ± 1.85
Lowest desaturation point(%)	76.70 ± 10.33	82.26 ± 6.06
Snoring time percentage(%)	27.70 ± 25.61*	8.06 ± 11.54
Sleeping period(min)	376.00 ± 30.80	384.00 ± 22.90
Wakefulness time(min)	43.25 ± 44.27	40.60 ± 38.94
Sleep efficiency index(%)	85.30 ± 13.9	87.93 ± 10.08

Values are mean ± SD, * : p < 0.05

Table 4. Results of cardiovascular autonomic neuropathy test

Measurement	Apnea(N=20)	Control(N=15)
Valsalva ratio	1.16 ± 0.11*	1.25 ± 0.09
30 : 15 ratio	1.09 ± 0.06	1.07 ± 0.04
Maximum-minimum heart rate(beats/min)	17.98 ± 4.68	18.03 ± 7.53
Fall in systolic BP(mmHg)	-0.80 ± 7.19	3.40 ± 9.14
Rise in diastolic BP(mmHg)	17.95 ± 6.61*	24.2 ± 9.03
Scores	1.10 ± 0.55*	0.30 ± 0.36
Corrected QT(msec)	423.93 ± 18.64*	396.93 ± 19.85

Values are mean ± SD, * : p < 0.05

한 CAN점수는 환자군이 1.10 ± 0.55점, 대조군이 0.30 ± 0.36점으로 양군에서 유의한 차이가 있었으며 (p < 0.001), QTc간격도 환자군이 423.10 ± 18.44 msec로 대조군의 396.93 ± 19.85 msec와 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p < 0.001)(Table 4).

QTc간격이 440msec 이상일 때를 간격이 연장된 것으로 판정하였을 때 환자군에서는 4명(20%)에서 연장되었고 이들의 CAN 점수는 1.5점이 3명, 2점이 1명이었으며 이를 당뇨병 환자에서의 QTc간격의 연장이 나타나는 빈도인 40%²⁶⁾와 비교하였을 때 빈도가 더 낮았다. 그러나 대조군에서는 QTc간격이 연장된 경우는 없었다. 환자군에서 CAN 점수와 QTc

간격사이에는 통계학적으로 유의한 상관 관계는 없었다(r = 0.410, p = 0.073).

자율 신경 장애의 심한 정도에 따라 환자를 Ewing 등²⁶⁾의 방법에 따라 분류하였을 때 정상, 조기 장애, 명확한 장애, 심한 장애, 비정형 장애가 당뇨병 환자에서는 각각 39%, 15%, 18%, 22%, 6%, 수면 무호흡 증후군 환자에서는 각각 25%, 45%, 5%, 0%, 25%로 전체적으로 자율 신경 장애를 보인 환자수는 당뇨병 환자에서보다 수면 무호흡 증후군 환자에서 14% 더 많이 나타났으나 심한 자율 신경 장애를 시사하는 명확한 장애 이상의 자율 신경 장애는 당뇨병 환자가 40%, 수면 무호흡 증후군 환자가 5%로 당뇨

Table 5. Distributions of patients according to the severity of neuropathy

	DM ²⁶	Apnea(N=20)	Control(N=15)
Normal(%)	39	25	86
Early involvement(%)	15	45	7
Definite involvement(%)	18	5	0
Severe involvement(%)	22	0	0
Atypical involvement(%)	6	25	7

Table 6. Distributions of patients according to the CAN score

CAN Score	Apnea(N=20)	Control(N=15)
0	1(5%)	8(53%)
0.5	5(25%)	5(33%)
1	5(25%)	2(14%)
1.5	7(35%)	0
2	2(10%)	0

병 환자에서 빈도가 더 높았으며 비정형 장애는 수면 무호흡 증후군 환자에서 더 높았다(Table 5).

수면 무호흡증 환자군과 대조군사이에는 대조군에서는 정상이 86%, 조기 장애가 7%, 비정형 장애가 7%로 수면 무호흡 증후군 환자에서보다 유의하게 장애 정도가 낮았다($p<0.05$)(Table 5).

자율 신경 장애의 각 항목에서 정상을 0점, 경계적 이상을 0.5점, 비정상을 1점으로 하여 5개 항목의 합산점이 수면 무호흡증 환자군에서는 0점과 1.0점사이가 11명(55%)이었고, 대조군은 12명(100%) 모두가 0점과 1.0점사이로 수면 무호흡 증후군 환자에서 장애 정도가 유의하게 더 심하였다($p<0.05$)(Table 6).

수면 무호흡 증후군 환자의 자율 신경 장애 정도와 관계는 수면 무호흡증후군 환자의 심혈관 자율 신경 장애 점수와 수면 다원 검사의 각 항목사이에는 상관 관계를 가지는 인자가 없었다. 교감 신경 장애와 관계가 있는 것으로 알려진 고혈압, 비만과 자율 신경 장

애와의 관계는 자율 신경 장애 정도와 고혈압 유무, 체질량 지수사이에도 유의한 상관 관계는 없었다.

고 찰

당뇨병 환자에서의 자율 신경 장애 유무를 확인하기 위한 검사로 심혈관 자율신경 장애 검사법이 많이 사용되고 있다²⁶. 저자들은 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애 유무를 확인할 수 있는 검사로 심혈관 자율 신경 장애 검사가 유용할 수 있을 지에 관하여 관찰한 결과 진단적 가치가 있는 검사임을 확인하였다. 그리고 정상인에서보다 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애가 유의하게 더 심하였다. 그러나 자율 신경 장애의 정도와 수면 다원 검사 결과의 각 항목과의 사이에 유의하게 상관 관계가 있는 인자는 없었다.

수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경계의 장애가 있을 수 있다는 것은 수면 무호흡 증후군에서 교감 신경의 항진으로 고혈압이 발생한다는 사실로도 알 수 있다. 수면 무호흡 증후군 환자에서 고혈압의 빈도는 40%~60% 정도이며²⁸, 고혈압의 심한 정도는 무호흡의 심한 정도와 비례한다²⁹. 또한 고혈압을 가진 환자의 22%~30%에서 수면 무호흡증이 동반된다³⁰. 정상적인 수면에서는 NREM수면시에 각성시보다 혈압이 5%~14% 정도 감소한다³¹. 수면 무호흡 증후군에서는 기도 폐쇄시에 혈압이 20% 정도 상승하며 무호흡이 끝날 때 혈압이 최대로 상승한다¹⁸. 수면 무호흡 증후군에서 고혈압의 기전은 수면시의 저산소증¹⁴,

호흡운동의 증가¹⁷⁾, 와 자율 신경계의 장애등이 제시되고 있다. 고혈압이 동반된 수면 무호흡 증후군에서 교감 신경계의 활성이 증가되어 있고 혈중이나 뇨에서 카테콜아민치가 증가되어 있다는 보고가 있으며^{17, 19~22)} 이는 수면 무호흡 증후군과 관계없는 고혈압 환자에서도 동일한 현상이 관찰되고 있다^{32~36)}. 수면 무호흡 증후군의 치료시 이러한 자율 신경계의 이상이 교정되고^{37~39)}, 체중이나 다른 요인의 변화없이도 혈압이 교정되는⁴⁰⁾ 것으로 보아 수면 무호흡 증후군에서 자율 신경계의 장애가 오고 자율 신경계의 장애가 고혈압 발생의 중요한 원인의 하나로 생각된다.

수면 무호흡 증후군에서 자율 신경계의 장애와의 관계는 수면 무호흡 증후군에서 보이는 허혈성 심질환과 심부정맥의 원인에서도 알 수 있다. Joseph 등⁵⁾은 수면 무호흡 증후군에서 무호흡 지수가 23.3 이상일 때 허혈성 심질환의 발생이 크게 증가한다 하였다. 수면 무호흡 증후군에서의 허혈성 심질환은 고혈압, 저산소증, 교감 신경 활동의 증가와 이로인한 동맥 경화증 발생의 촉진과 관계있다⁷⁾. 수면 무호흡 증후군 환자에서 관찰되는 부정맥은 수면시 분당 30회이하의 서맥이 36%~40%에서 나타나며, 2.5초 이상의 동결절 정지가 33%~66%, 그리고 2도 방실 차단과 3도 방실 차단 등이 13%~16%에서 보고되고 있다^{2~5)}. 이러한 부정맥은 심한 비만과 수면 무호흡이 동반될 때 빈도가 증가한다⁴¹⁾.

수면 무호흡 증후군에서 부교감 신경의 장애가 동반될 수 있다는 것은 수면 무호흡 증후군 환자에서 아트로핀을 정맥 주사시 수면 무호흡의 호전이 없는 상태에서 심장 박동이 회복되는 것으로 보아 수면 무호흡 증후군 환자에서 보이는 서맥이 무호흡 자체보다는 미주 신경 장애에 의한 것이라는 사실로도 알 수 있다. 미주 신경을 자극하는 가장 중요한 원인이 저산소혈증이라는 것을 고려할 때 심부정맥은 수면 무호흡증 환자에서 생긴 저산소혈증에 의한 미주 신경을 통한 반사 작용에 의한 것으로 생각된다. 수면 무호흡 증후군 환자에서 심장 서맥은 초기에는 심장의 부담을 줄여 심장의 상태를 호전시킬 수 있으나 심한 경우에는

오히려 관상 동맥의 혈류 장애를 유발하여 돌연사를 일으킬 수 있다¹⁸⁾. 최근 연구에서 무호흡 지수가 20 이상일 때 수면 무호흡 증후군의 치료 유무에 따라 사망율의 차이가 많았으며 특히 50세이하의 환자에서 정도가 더욱 심하였다⁴⁾.

이상과 같이 수면 무호흡 증후군에서 고혈압, 허혈성 심질환과 심부정맥의 원인으로 자율 신경계의 장애가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 현재까지 많이 사용되고 있는 자율 신경계 이상 검사는 혈중이나 뇨중에서의 카테콜아민치의 측정, 근육 교감 신경의 활성도의 측정과 심혈관 자율 신경 장애 검사등이며 이들 검사는 각각의 장점과 단점이 있다. 최근까지 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애 검사는 주로 혈중이나 뇨중의 카테콜아민치의 측정과 근육 교감 신경의 활성도를 측정하여 평가하여 왔었다. Timothy 등²³⁾은 수면 무호흡 증후군에서 이 두가지 방법을 이용한 자율 신경 장애 검사의 연구 방법의 차이, 검체의 종류, 검체 획득 방법의 차이, 환자 선정의 기준의 차이 등에 관한 여러 가지 문제점을 지적하였다. 특히 혈중과 뇨중에서 카테콜아민치를 측정하는 검사는 검사 과정에서 작은 차이에도 많은 오차가 발생할 수가 있어서 검사 자체의 유용성에 대한 의문도 제기되고 있고²⁴⁾, 환자의 체격, 비만도, 영양 섭취 상태, 식생활 습관과 카페인과 같은 약물 섭취에 따라서도 수치가 변할 수 있으며 외부의 신체적 자극에 의해서도 민감한 차이를 보일 수 있는 단점이 있다^{42~48)}.

당뇨병 환자에서의 자율 신경 장애의 평가에 대한 연구는 심혈관 자율 신경 장애 검사법^{26, 49)}과 동공 광반사 검사법^{50, 51)} 등이 흔히 사용되고 있다. 실제로 당뇨병 환자에서 이들 자율 신경 장애 검사 결과와 당뇨병의 합병증인 증식성 망막 병변⁵²⁾, 당뇨병성 신증⁵³⁾, 위장관 운동 장애등의 발생^{54, 55)} 사이에는 유의한 상관관계가 있다. 심혈관 자율 신경 장애 검사법은 1985년 Ewing 등²⁶⁾이 10년동안 실시하여 평가한 검사법으로 자율 신경 장애를 비교적 쉽게 평가할 수 있는 방법이다. 심장 질환에 의한 돌연사가 자율 신경 장애와 QTc간격의 연장과 관계가 있으며^{56~60)} 당뇨병환

자에서도 심혈관 자율 신경 장애가 있으면서 QTc간격이 연장된 환자에서 돌연사가 보고되고 있다²⁷⁾. 수면 무호흡 증후군 환자에서도 자율 신경 장애와 QTc 간격이 연장되어 있을 경우 돌연사와 관계가 있을 수 있을 것으로 예상된다. 저자들은 수면 무호흡 증후군 환자에서 심혈관 자율 신경 장애 검사법으로 자율 신경 장애를 검사한 결과 건강한 대조군에서보다 환자군에서 자율 신경 장애가 있었음을 확인할 수 있었다. QTc간격의 연장은 환자군에서 대조군보다 유의하게 QTc 간격이 연장되어 있었다. 수면 무호흡 증후군과 당뇨병 환자에서 자율 신경 장애의 심한 정도를 알아보기 위하여 자율 신경 장애의 정도를 5가지로 나누어 비교하였을 때 수면 무호흡 증후군 환자에서 당뇨병 환자보다 자율 신경 장애의 정도는 더 심하지는 않았다. 수면 다윈 검사 결과와 심혈관 자율 신경 장애 점수와의 상관 관계사이에는 의미있는 상관 관계를 가지는 인자를 구하지는 못하였다. 이는 수면 무호흡 증후군에서의 자율 신경 장애의 발생이 수면 다윈 검사에서 측정되는 인자 이외의 더 많은 다른 요인에 의하여 발생될 것으로 생각된다.

결론적으로 수면 무호흡 증후군에서 자율 신경 장애가 동반되었으며 심혈관 자율 신경 장애 검사법은 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애를 평가하는데 유용한 검사법이었다. 앞으로 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애의 발생에 관여하는 요인을 밝히기 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 수면 무호흡 증후군 환자에서 QTc 간격이 연장되어 있었으며 수면 무호흡 증후군 환자에서도 이로 인한 심혈관 합병증에 의한 돌연사가 가능할 것으로 생각되며, 특히 고지질 혈증이나 흡연, 고혈압 등과 같은 관상 동맥 질환의 위험 인자를 가지거나, 허혈성 심장 질환의 병력을 가진 환자에서는 돌연사 예방을 위한 적극적 치료가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

수면 무호흡 증후군에서 고혈압, 허혈성 심질환, 심부정맥등과 같은 심혈관 합병증과 주간 과다 졸음증은 주간 사고와 사망율의 증가와 관계가 있다.

수면 무호흡 증후군 환자에서의 심혈관 합병증의 원인으로서는 수면중의 저산소혈증과 자율 신경 장애가 중요한 역할을 한다. 현재까지 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애 유무에 대해서는 상반된 결과가 발표되고 있으며 발생기전도 잘 밝혀져 있지 않다.

저자들은 수면 무호흡 증후군 환자에서 자율 신경 장애 검사로 심혈관 자율 신경 장애 검사법이 유용한 검사가 될 수 있을지를 알아보았고 자율 신경 장애의 유무를 확인하였으며 이들 장애와 의미있는 상관 관계가 있는 인자를 알아보았다.

방 법 :

수면 다윈 검사에서 수면 무호흡 증후군으로 진단된 환자와 건강한 대조군에서 심혈관 자율 신경 장애 검사를 실시하여 환자군에서 자율 신경 장애 유무를 관찰하였으며 또한 수면 무호흡 증후군에서 심혈관 자율 신경 장애 검사가 유효한 검사법이 될 수 있을지를 알아보았다. 또한 심혈관 자율 신경 장애 검사 결과와 수면 다윈 검사 결과를 비교 분석하여 자율 신경 장애와 관계있는 인자를 알아보았다.

결 과 :

수면 무호흡 증후군 환자에서 심혈관 자율 신경 장애 검사법의 결과 환자군에서 대조군보다 Valsalva maneuver에서 유의한 차이를 보이면서 낮게 측정되었으며 나머지 항목에서는 유의한 차이가 없었다. 자율 신경 장애의 정도를 나타내는 자율 신경 장애 점수는 환자군이 1.10 ± 0.55 점으로 대조군의 0.30 ± 0.36 점보다 유의있게 높았으며, 교정한 QTc 간격도 환자군이 423.93 ± 18.44 msec, 대조군이 396.93 ± 19.85 msec로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 그러나 자율 신경 장애 점수와 교정한 QTc 간격사이에는 상관 관계가 없었다($r = 0.410$, $p = 0.073$). 자율 신경 장애 점수와 수면 다윈 검사에서 측정된 항목사이에는 유의한 상관 관계를 가지는 항목을 관찰할 수 없었다. 자율 신경 장애 정도를 유형에 따라 5가지로 분

류하고 환자의 분포를 당뇨병 환자와 비교해 본 결과 두 질환은 서로 다른 분포를 보였다.

결 론 :

수면 무호흡 증후군 환자에서 심혈관 자율 신경 장애 검사법을 적용하여 자율 신경계의 장애가 있음을 확인할 수 있었으며 심혈관 자율 신경 장애 검사법이 수면 무호흡 환자의 자율 신경 장애를 평가할 수 있는 유용한 검사법이였다. 앞으로 자율 신경 장애의 발생에 관여하는 인자를 밝히기 위한 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrude J, Weber S : The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adult : N Engl J Med 328 : 1230, 1993.
2. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman.KL, Simmons FB, Dement WC : Sleep induced apnea syndrome ; prevalence of cardiac arrythmias and their reversal after tracheostomy : Am J Med 63 : 348, 1977.
3. Tilkian AG, Motta J, Guilleminault C : Cardiac arrythmias in sleep apnea : New York, AR Liss Inc. 197, 1978.
4. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA : Cardiac arrythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome : Am J Cardiol 52 : 490, 1983.
5. Hung J, Whitford EG, Parsons RE, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in man : Lancet 336 : 261, 1990.
6. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A : Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome : Lancet 1984 : i : 126.
7. Kathleen A Ferguson, John A Fleetham : Consequence of sleep disordered breathing : Thorax

- 50 : 998, 1995.
8. Khin Mae Hla, Terry B Young, Tom Bidwell, Mari Palta, James B Skatrude, Jerome Dempsey : Sleep apnea and hypertension : Ann Int Med 120 : 382, 1994.
9. Ara G Tilkian, Christian Guilleminault, John S Schroeder, Kenneth L Lehrman, F Blair Simmons, William C Dement : Hemodynamics in Sleep induced apnea : Ann Int Med 85 : 714, 1976.
10. Adraian J. Williams, Darryl H, Stephen F, Chi Lam, James L Kinny, Silverio Santiago : Sleep apnea syndrome and essential hypertension : Am J Cardiol 55 : 1019, 1985.
11. Jack Ringer, Erik Garpestad, Robert C Basner and J. Woodrow W : Systemic blood pressure elevation after airway occlusion during NREM sleep : Am J Respir Crit Care Med 150 : 1062, 1994.
12. J R Starding : Sleep apnea and systemic hypertension, Review : Thorax 44 : 984, 1989.
13. R.J.O Davies, P. J. Belt, S. J. Robert, N. J. Ali, J. R. Stradring : Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans : Am Physiol Society 93 : 1123, 1993.
14. Joost G, Van Den Aardweg and John M. K : Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia : Am Physiol Society 92 : 821,1992.
15. Jan T Carlson, Jan A. Hedner, Hasse Ejnell, Lars-Erik Peterson : High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity : Am J Respir Crit Care Med 150 : 72, 1994.
16. Jack Ringer, Robert C. Basner, Richard Shannon, Richard Schwartzstein, Harold Manning, Steven E. Weinberger, J. Woodrow Weiss : Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations

- after obstructive apnea : Am Physiologic Society 90 : 2143, 1989.
17. Somers V, Mark A, Zavala D, Abboud F : Contrasting effects of hypoxia and hyperapnea on ventilation and sympathetic activity in humans : J Appl Physiol 67(5) : 2101, 1989.
 18. J. H. Peter, U. Koehler, L. Grote, T. Podszus : Manifestations and consequences of obstructive sleep apnea : Eur Respir J 8 : 1572, 1995.
 19. E. Einsteinberg, R. Zimlichman, P. Lavie : Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome : New Engl J Med 322 : 932, 1990.
 20. Oreste Marrone, Loredana Riccobono, Adriana Salvaggio, Angela Mirabella, Anna Bonanno, Maria Rosaria Bonsignore : Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome : Chest 103 : 722, 1993.
 21. 문화식, 노대근, 최영미, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학 : 전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 Catecholamines 농도 변화. 결핵 및 호흡기 질환 43 : 600, 1996
 22. Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, Kanbayashi T, Saito Y, Hishikawa Y : Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome : Electroenceph Clin Neurophysiol 93 : 345, 1994.
 23. Timothy V Coy, Joel F. Dimsdal, Sonia A Israel, Jack C : Sleep apnea and sympathetic nerve system : J Sleep Res 5 : 42, 1996.
 24. Emmanuel L. Bravo, Robert C. Tarazi : Plasma catecholamines in clinical investigation: a useful index or meaningless number ? : J Lab Clin Med 100 : 155, 1982.
 25. Yu taka Y, Eiji M, Osamu T, Toshiyoshi M, Masao I : Age related changes in sympathetic nerve activity in essential hypertension : Hypertension 13 : 870, 1989.
 26. David J. Ewing, Christopher N. Martyn, Robert J. Young, Basil F. Clarke : The value of cardiovascular autonomic function tests : 10 years experience in Diabetes : Diabetes Care 8 : 491, 1985.
 27. Joel K. Kahn, James C. Sisson, Aaron I. Vinik : QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy : J Clin Endocrinol Metab 64 : 751, 1987.
 28. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC : The sleep apnea syndrome : Ann Rev Med 27 : 465, 1976.
 29. Lavis P, Yoffe N, Berger I, Peled R : The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24h blood pressure value in patients with obstructive sleep apnea : Chest 103 : 717, 1993.
 30. Peretz Lavie, Rachamim Ben-Yosef, Ami-hai E. Rubin : Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension : Am Heart J 108 : 374, 1984.
 31. Khatri IM, Freis ED : Hemodynamic changes during sleep : J Appl Physiol 22 : 867, 1967.
 32. R. Franco-Morselli, JL. Elghozi, E. Joly, S. Di Giulio, P. Meyer : Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension : British Med J 2 : 1251, 1977.
 33. Erling A. Anderson, Christine A. Sinkey, William J. Lawton, Allyn L. Mark : Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans : Hypertension 14 : 177, 1989.
 34. Toshiyoshi Matsukawa, Tadaaki Mano, Eiji Gotoh, Masao Ishii : Elevated sympathetic nerve activity in patients with accelerated essential hypertension : J Clin Invest 92 : 25, 1993.
 35. A. Hofman, F. Boomsma, M A D H Schalekamp,

- H A Valkenburg : Reised blood pressure and plasma noradrenaline concentration in teenagers and young adult selected from an open population : *British Med J* 1 : 1536, 1979.
36. Claes M, B. Gunnar Wallin, Britt Marie Eriksson : Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive men : *Acta Physiol Scand* 119 : 117, 1983.
 37. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG : Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension : *Sleep* 10 : 35, 1987.
 38. Jennum P, Wildschiodtz, Christensen NJ, Schwartz T : Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continous positive airway pressure treatment : *Am J Hypertension* 2 : 847, 1989.
 39. N. J. Ali, R. J. O. Davis, J. A. Fleetham, J. R. Staring : The acute effect of continous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea : *Chest* 101 : 1526, 1992.
 40. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C : Long term nasal continous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients : *Sleep* 16 : 545, 1993.
 41. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, v Wichert P : Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continous positive airway pressure : *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 215, 1995.
 42. James B. Young, Rebecca J. Troisi, Scott T. Weiss, Donna R. Parker, Davis Sparrow, Lewis Landsberg : Relationship of catecholamine excretion to body size, obesity, and nutrient intake in middle aged and elderly men : *Am J Clin Nutr* 56 : 827, 1992.
 43. Haralambos Gavras : How does salt raise blood pressure ? : A Hypotesis : *Hypertension* 8 : 83, 1986.
 44. David Robertson, Jurgen C. Frolich, R. Keith Carr, J. Throck Watson, John W. Hollifield, David G. Shand, John A. Oates : Effects of cafein on plasma renin activity, catecholamines, and blood pressure : *N Engl J Med* 298 : 181, 1978.
 45. Joel E. Dimsdale, Michael G. Ziegler : What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors ? : *Circulation* 83 : II-36, 1991.
 46. Rebecca J. Troisi, Scott T. Weiss, Donna R. Parker, David Sparrow, James B. Young, Lewis Landsberg : Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity : *Hypertension* 17 : 669, 1991.
 47. Hugh R. Peterson, Marylee Rothschild, Clarice R. Weinberg, Ronald D. Fell, Kenneth R. McLeish, Michael A. Pfeifer : Body fat and activity of the autonomic nervous system : *N Engl J Med* 318 : 1077, 1988.
 48. Guido Grassi, Gino Seravalle, Bianca M. Cattaneo, Giovanni B. Bolla, et al : Sympathetic activation in obese normotensive subject : *Hypertension* 25 : 560, 1995.
 49. Reiner H. Straub, Klaus-Dieter Palitzsch, Bettina Zietz, Jurgen Scholmerich : Impact of disease duration on cardiovascular and pupillary autonomic nervous function in IDDM and NIDDM patients : *Diabetic Care* 19 : 960, 1996.
 50. P. Lanting, R.L.M. Strijer, J.E. Bos, T.J.C. Faes,

- J.J. Heimans : The cause of increased pupillary light reflex latencies in diabetic patients : the relationship between pupillary light reflex and visual evoked potential latencies : *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 78 : 111, 1991.
51. P. Lanting, J.E. Bos, J Aartsen, L Schuman, J Reichert-Thoen, J.J. Heimans : Assessment of pupillary light reflex latency and darkness adapted pupil size in control subject and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy : *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 53 : 912, 1990.
52. Donald S. Fong, James H. Warram, Lloyd M. Aiello, Lawrence I. Rand, Andrzej S. Krolewski : Cardiovascular autonomic neuropathy and proliferative diabetic retinopathy : *Am J Ophthalmol* 120 : 317, 1995.
53. Vincenza Spallone, Angela Barini, Sergio Gambardella, Simona Frontoni, Maria R. Maiello, Guido Menginger : Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients : *Diabetic Care* 17 : 578, 1994.
54. D. Ziegler, P. Schadewaldt, A. Pour Mirza, R. Piolot, B. Schommartz, M. Reinhardt, H. Vosberg, H. Brosicke : [130] Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function : *Diabetologia* 39 : 823, 1996.
55. M. Samsom, G.A.M. Salet, J.M.M. Roelofs, L.A. M. Akkermans, G.P. Vanberge-Henegouwen, A. J.P.M. Smout : Complication of the proximal stomach and dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus : *Digestive Disease and Science* 40 : 2037, 1995.
56. Joak Han, Brij G. Goel : Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmia : *Arch Intern Med* 129 : 749, 1972.
57. Stephen C. Valy, George I. Mallis, Edward J. Brown, Peter F. Cohn : Documented sudden cardiac death in prolonged QT syndrome : *Arch Intern Med* 144 : 833, 1984.
58. Peter J. Schwartz, H. Lowell Stone : The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death : *Annals New York Academy of Sciences* 82 : 162, 1982.
59. Peter J. Schwartz, Maurizio Periti, Alberto Malliani : The long QT syndrome : *Am Heart J* 89 : 378, 1975.
60. P.J. Schwartz, Stewart Wolf : QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction : *Circulation* 57 : 1074, 1978.