

폐쇄성 수면 무호흡이 Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1과 Vascular Endothelial Growth Factor에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김정표, 이상학, 권순석, 김영균
김관형, 송정섭, 박성학, 문화식

=Abstract=

Influence of Obstructive Sleep Apnea on Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Endothelial Growth Factor

Jeong Pyo Kim, M.D., Sang Haak Lee, M.D., Soon Seog Kwon, M.D.,
Young Kyoon Kim, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D., Jeong Sup Song, M.D.,
Sung Hak Park, M.D., and Hwa Sik Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Obstructive sleep apnea is a contributory factor of hypertension, arrhythmia, ischemic heart disease and other cardiovascular diseases. However, the pathophysiology underlying this relationship is unclear. Recent reports have shown that the soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) and vascular endothelial growth factor(VEGF) are involved in the initiation and progression of atherosclerosis, and some reports state that increased levels of these cytokines are found in patients with obstructive sleep apnea. In this study, the levels of sICAM-1 and VEGF were measured in patients with obstructive sleep apnea in order to determine if obstructive sleep apnea is involved in the pathophysiology of cardiovascular diseases.

Methods : Thirty-seven patients were chosen amongst a population who visited the Sleep Disorders Clinic of St. Paul's Hospital in Seoul, Korea for a diagnosis of obstructive sleep apnea and who had subsequently undergone an overnight polysomnography at the clinic. The sera from these patients were retrieved after an overnight polysomnography session and the samples were kept at -70°C. The cytokine

* 본 논문은 가톨릭대학교 성바오로병원 임상의학연구비의 일부 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Hwa Sik Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea
620-56, Jeonnon-2-dong, Dongdaemoon-ku, Seoul, 130-709, Korea

Phone : 02-958-2114 Fax : 02-968-7250 E-mail : hsmoon@catholic.ac.kr

levels were determined with ELISA and the relationships between the serum levels of sICAM-1 and VEGF along with polysomnography parameters were analyzed.

Results : No statistically significant correlation was observed between the sICAM-1 levels and the apnea-hypopnea index($r=0.27$, $P>0.05$). Positive correlations were found between the apnea-hypopnea index and serum VEGF levels ($r=0.50$, $P<0.01$), the apnea index and the serum sICAM-1 levels ($r=0.31$, $P<0.01$), and the apnea index and the serum VEGF levels ($r=0.45$, $P<0.01$).

Conclusions : Obstructive apnea or hypopnea leads to an increase in the sICAM-1 and VEGF levels. Such an increase in the cytokine levels most likely leads to the higher incidence of cardiovascular diseases observed in patients with obstructive sleep apnea. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:364-373)

Key words : Obstructive sleep apnea, Soluble intercellular adhesion molecule-1, Vascular endothelial growth factor.

서 론

폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 전체 성인 여성과 남성에서 각각 2%와 4%에서 발생하는 비교적 흔한 질환이다¹. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 과다한 주간 졸리움, 불면증 및 두통 등의 증상으로 생활 수행 능력이 감소되고 삶의 질이 저하된다². 또한 수면 중 반복되는 무호흡은 심혈관계에 영향을 주고 사망률을 증가시키는 요인이 될 수 있어서^{3,4} 최근에 관심이 증가되고 있으며 많은 연구가 진행되고 있다.

세포부착분자(adhesion molecule) 중 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)은 세포간의 유착, 백혈구와 혈관내피 세포간의 유착에 관여하여⁵ 혈관내피 기능의 손상을 가져오고 죽상경화증을 유발하며^{6,7} 허혈성 심질환 발생에도 관여한다^{8,9}. Vascular endothelial growth factor(VEGF)는 혈관형성(angiogenesis)을 자극하는 당단백질로서^{10,11} 혈관내피 세포의 증식을 유발하고 플라크(plaque) 형성을 촉진하여 죽상경화증과 심혈관질환의 발생기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴. 최근에 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서도 이러한 사이

토카인이 증가한다는 일부 보고가 있으나¹⁵⁻¹⁸ 특정한 사이토카인의 발현이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서 심혈관계 합병증의 발생과 관련이 있는지는 아직 명확하지 않다.

이에 저자는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 혈청 sICAM-1 및 VEGF 농도를 측정하여 수면다원검사의 각 지표(polysomnographic parameter)와 비교분석하여 관련성 여부를 관찰함으로써 이들 환자에서 동반될 수 있는 심혈관질환 발생의 병태생리에 관한 부분적인 이해를 갖고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

가톨릭대학교 성바오로병원 수면장애클리닉(Sleep Disorders Clinic)에서 폐쇄성 수면 무호흡 증후군을 의심하여 병원으로 의뢰된 환자를 대상으로 수면설문지검사(sleep questionnaires)와 수면다원검사(polysomnography)를 실시하였고, 검사를 완료한 37명을 연구 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 수면다원검사

모든 연구 대상은 검사 5일 전부터 수면, 전신성 혈압 및 심기능에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제의 투여를 중지하고 일상의 식사를 하도록 지시하였다. 평소 개인이 잠자기 시작하는 시간보다 두 시간 일찍 검사실에 도착하도록 지시하였고, 수면다원검사를 실시하기 전에 신체계측과 더불어 수면장애클리닉에서 사용하고 있는 수면 설문지검사를 수면다원검사실 기사가 직접 실시하였다.

수면다원검사는 수면다원분석기(Alice 3 polysomnograph, Healthdyne Technologies, Atlanta, GA.)를 이용하여 전체 수면기간(total sleep period)동안 실시하였으며, 검사에 소요된 시간은 최소 6시간 이상이였다. 수면다원기록(polysomnographic recording)에는 두개의 뇌파(C3/A2 & O2/A1 EEG), 좌측 및 우측 안구운동(EOG), 턱과 다리의 근전도(submental & leg EMG), 흉부 및 복부 호흡운동(rib cage & abdomen movement : piezoelectric belts), 체위변동(body position), 입과 코로부터 공기의 흐름(oral/nasal thermistors), 코골이 기록(snore microphone), 심전도(ECG), 동맥혈 산소포화도(finger pulse oximetry : Healthdyne 930 pulse oximeter, Atlanta, GA.)를 포함시켰으며, 환자의 수면 중 영상과 음향을 동시 기록(audio/video recording)하였다. 전체 수면기간의 수면다원기록에서 수면단계(sleep stage)는 Rechtschaffen과 Kales의 판독기준에 따라 분석하였다¹⁹. 수면다원검사의 분석 항목 중 무호흡은 호흡이 10초 이상 정지되는 경우로 정의하고, 저호흡은 호흡이 50% 이상 감소된 상태가 10초 이상 지속되고 이로 인해 동맥혈 산소포화도가 4% 이상 감소하는 경우로 하며, 무호흡지수(apnea index, AI)는 전체 수면시간(total sleep time, hour) 동안의 전체 무호흡 횟수를 전체 수면시간으로 나누어 산출하고, 저호흡

지수(hypopnea index)는 전체 수면시간 동안의 전체 저호흡 횟수를 전체 수면시간으로 나누어 계산하였다. 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI)는 무호흡지수와 저호흡지수를 합한 값으로 하였고, 수면 중 산소 탈포화정도(degree of oxygen desaturation, DOD, %)는 각성시 산소포화도와 수면 중 최저 산소포화도(SaO₂ nadir, %)와의 차이를 각성시 산소포화도에 대한 백분율로 표시하였다. 수면다원검사에서 무호흡-저호흡지수가 5 이상인 경우를 수면 무호흡 증후군으로 진단하고, 우세하게 나타난 무호흡의 형태에 따라 폐쇄성(obstructive), 중추성(central) 혹은 혼합형으로 구분하여 이들 중 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자만을 연구 대상에 포함시켰다.

2) 혈청 sICAM-1 농도 측정

수면다원검사가 종료된 직후인 오전 6시에서 7시 사이에 모든 피검자의 정맥혈 10 ml를 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 4℃에서 10분간 3000 rpm으로 원심분리를 하였고, 분리한 혈청은 Eppendorf tube에 담아 농도 측정을 할 때까지 -70℃ 냉장고에 보관하였다. 혈청 sICAM-1 농도는 상업용 ELISA kit (R&D System Inc, Minneapolis, MN)를 이용하여 측정하였다. 감지할 수 있는 최소 농도는 0.35 ng/mL였다.

3) 혈청 VEGF 농도 측정

모든 혈액 채취와 원심분리 및 보관 과정은 혈청 sICAM-1과 동일하게 하였다. 혈청 VEGF 농도는 상업용 ELISA kit(R&D System Inc, Minneapolis, MN)를 이용하여 측정하였다. 감지할 수 있는 최소 농도는 9.0 pg/mL였다.

4) 통계처리

각 변수들의 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 수면다원검사의 각 지표인 무호흡-저호흡 지

Table 1. Patients characteristics and polysomnographic data

| | Total (n=37) |
|--------------------------------------|--------------|
| Age (yr) | 43.5 ± 11.6 |
| Male/female | 36/1 |
| Body mass index (kg/m ²) | 26.7 ± 3.6 |
| Neck circumference (cm) | 39.2 ± 3.4 |
| TST (hr) | 5.9 ± 1.1 |
| AI | 29.2 ± 23.9 |
| AHI | 47.8 ± 29.9 |
| DOD (%) | 28.3 ± 28.6 |
| SaO ₂ nadir (%) | 82.8 ± 9.6 |
| Mean SaO ₂ (%) | 93.2 ± 5.3 |
| SaO ₂ <90% (% of TST) | 13.0 ± 22.5 |

TST : total sleep time, AI : apnea index, AHI : apnea-hypopnea index, DOD : degree of oxygen desaturation, SaO₂ nadir : lowest arterial oxygen saturation, mean SaO₂ : mean arterial oxygen saturation

Data are presented as mean ± SD.

수, 무호흡 지수, 산소 탈포화정도 및 최저 산소포화도와 혈청 sICAM-1 및 혈청 VEGF 농도간의 상관관계는 Pearson의 상관분석을 이용하였다. 통계는 윈도우용 SAS 6.12(statistical analysis system, SAS institute) 프로그램으로 검정하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상의 특성 및 수면다원검사 소견

수면설문지검사와 수면다원검사를 실시한 37명(남자 36명, 여자 1명)의 평균 무호흡-저호흡지수는 47.8±29.9 였고, 무호흡-저호흡지수가 5 이상인 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자는 32명이었으며, 5 미만인 경우는 5명이였다(Table 1).

2. 수면다원검사의 각 지표와 혈청 sICAM-1 농

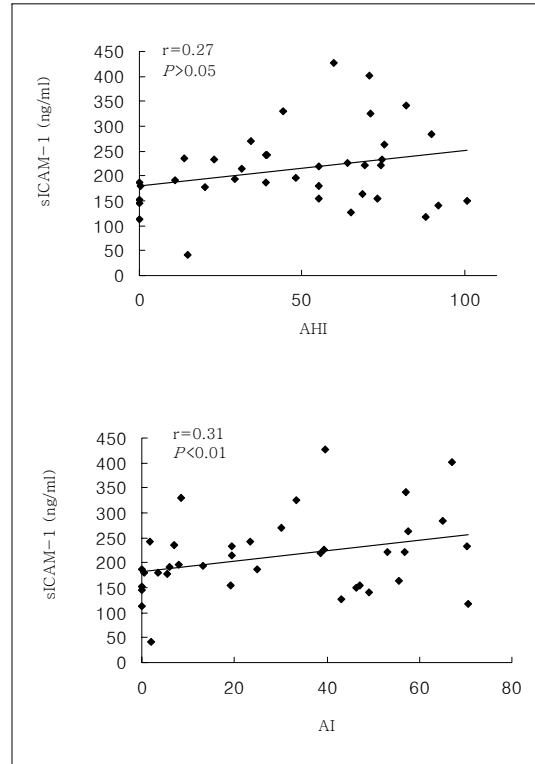


Fig. 1. Correlations between level of the serum sICAM-1 and AHI or AI. No significant correlation was observed between the AHI and the sICAM-1 levels ($r=0.27$, $P>0.05$). A positive correlation was found between the AI and the sICAM-1 levels ($r=0.31$, $P<0.01$).

도와의 상호 관련성

수면다원검사의 지표 중 무호흡-저호흡지수와 혈청 sICAM-1 농도 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았으나($r=0.27$, $P>0.05$), 무호흡지수와 혈청 sICAM-1 농도는 다소 유의한 상관관계가 있었다($r=0.31$, $P<0.01$)(Fig. 1). 수면 중 산소 탈포화도와 sICAM-1 농도 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었으며($r=0.003$, $P>0.05$), 수면 중 최저 산소포화도와 sICAM-1 농도와도 유의한 상관관계가 없었다($r=0.01$, $P>0.05$).

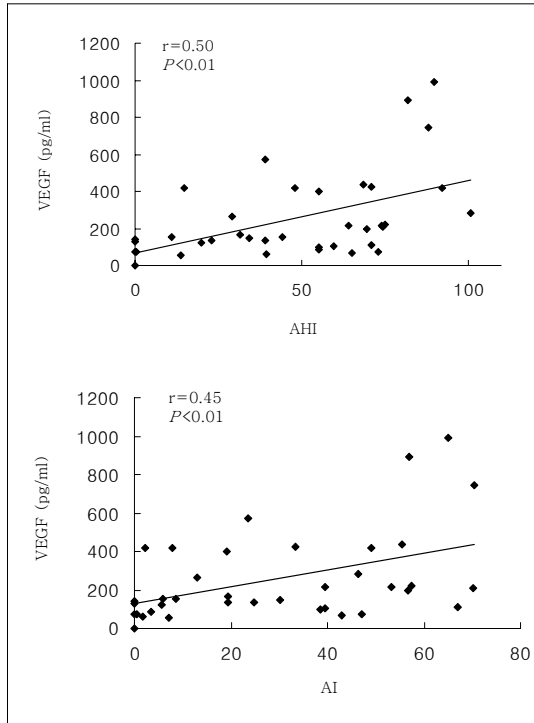


Fig. 2. Correlations between levels of the serum VEGF and AHI or AI. A positive correlation was found between the AHI and the serum VEGF level ($r=0.50$, $P<0.01$). A positive correlation was found between the AI and the serum VEGF level ($r=0.45$, $P<0.01$).

3. 수면다원검사의 각 지표와 혈청 VEGF 농도와 의 상호 관련성

수면다원검사의 지표 중 무호흡-저호흡지수와 혈청 VEGF 농도 사이에 유의한 상관관계가 있었으며($r=0.50$, $P<0.01$), 무호흡지수와 혈청 VEGF 농도 사이에도 유의한 상관관계가 있었다($r=0.45$, $P<0.01$)(Fig. 2). 수면 중 산소 탈포화도와 VEGF 농도 사이에는 유의한 상관관계가 없었으며($r=0.141$, $P>0.05$), 수면 중 최저 산소포화도와 VEGF 농도와의 유의한 상관관계는 없었다($r=-0.13$, $P>0.05$).

고 찰

수면 무호흡 증후군은 여러 가지 수면과 관련된 호흡장애(sleep-related breathing disorders) 중에서 가장 흔하게 진단되는 질환이며, 이들 중 대부분을 폐쇄성 수면 무호흡 증후군이 차지하고 있다^{1,20}. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 수면 중에 습관적 코골이와 폐쇄성 무호흡 및 과도한 주간 졸리움을 특징으로 하는 질환으로 심혈관질환을 흔히 동반한다².

수면 무호흡을 치료하지 않으면 고혈압, 심부정맥 및 심근경색 등의 심혈관질환이나 뇌졸중의 이환율이 증가되고 이로 인해 정상인보다 장기사망율이 현저히 증가한다^{3,21-23}. 심혈관질환의 발생 시간에 대한 메타분석 결과에 의하면 오전 6시부터 정오까지 시간대에 기타 시간대보다 40% 가량 발생 빈도가 증가한다²⁴. 특히 수면이 끝난 3시간 이내에 가장 높은 빈도를 보이는데, 이는 심혈관질환과 수면과의 밀접한 연관성을 시사한다.

이러한 심혈관질환의 발생에는 죽상경화증이 중요한 역할을 하고^{25,26}, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군이 죽상경화증의 발생에 관여한다는 가설이 대두되면서 이와 관련된 연구들이 있었으나 아직까지 확실한 결론은 내리지 못한 상태이다^{4,27,28}. 최근에 심혈관질환 및 죽상경화증의 발생에 sICAM-1^{6,7}과 VEGF^{13,14}가 관여한다고 알려져 있고, 일부 저자들이 이러한 사이토카인이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서도 증가하는 것을 관찰하였으나¹⁵⁻¹⁸, 심혈관질환과 관련이 있다는 결론에는 도달하지 못한 실정이다.

sICAM-1은 proinflammatory cytokine인 tumor necrosis factor- α , interleukin-1과 immune regulating cytokine인 interferon- γ 의 염증성 사이토카인에 의해 발현이 되는 당단백질로²⁹⁻³⁵, 세포간의 유착을 유도하고 백혈구를 혈관내피에 부착시켜 죽상경화증의 초기단계에 중요한 역할을 한다^{6,7}. 본 실험에서 sICAM-1의 혈청내 농도는 무호

흡지수가 증가할수록 상승하였다. Ohga 등은 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자가 정상인에서보다 sICAM-1의 혈중 농도가 상승되었다고 보고하였으며¹⁵, Chin 등은 23 명의 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 nasal CPAP(continuous positive airway pressure) 치료 후 1개월과 6개월에 sICAM-1이 감소한다는 결과를 발표하였다³⁶. 관상동맥질환이 있는 30명을 대상으로 한 El-Solh 등의 논문에서도 무호흡-저호흡지수의 증가에 따라 sICAM-1의 발현이 증가함을 관찰할 수 있었으며²⁷, 이러한 결과를 종합해 볼 때 폐쇄성 수면 무호흡의 병태생리에 sICAM-1이 관여함을 알 수 있다.

폐쇄성 수면 무호흡은 심한 저산소증을 유발할 수 있으며³⁷ 반복되는 저산소증은 자유라디칼(free radical, O_2^-)이나 재활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하여 죽상경화증 발생 기전 중 내피세포 손상에 관여하는 sICAM-1의 발현을 촉진시킬 것이라는 가설이 제기된 바 있다^{4,28,38}. 이에 저자는 sICAM-1이 저산소증과 관련하여 증가되는지를 알아보고자 산소 탈포화정도, 최저 산소 포화도 및 전체 수면시간 중 산소 포화도가 90% 미만을 차지하는 백분율을 혈청내 sICAM-1 농도와 비교하였으나 이들 사이에 뚜렷한 연관성은 관찰할 수 없었다. Chin 등이나 El-Solh 등 역시 저자의 결과와 마찬가지로 저산소증과의 관련성은 관찰하지 못하였다^{27,36}. 이러한 기존의 연구 결과 및 본 실험 결과로 미루어 볼 때 무호흡은 저산소증이 아닌 다른 경로를 통해 sICAM-1의 발현을 증가시킬 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. 가능한 한가지 기전으로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 무호흡시기에 심박출량이 감소하고 전신성 혈압이 증가하게 되는 원인인 전신성 혈관저항의 증가를 생각해 볼 수 있다³⁹. 즉 혈관저항의 변화가 혈관 내피세포의 손상과 염증반응을 유발하여 죽상경화증의 염증 지표인 sICAM-1이 발현을 증가시킬 가능성을 고려할 수 있다²⁶.

VEGF는 신생혈관 형성에 필수적인 성장인자로 알려져 있는데⁴⁰⁻⁴², 최근 들어 단핵구 동원과 죽상경화판(atherosclerotic plaque) 형성을 진행시켜 죽상경화증의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다^{13,14,43-46}. 본 실험에서 VEGF는 무호흡지수와 무호흡-저호흡지수가 증가할수록 발현이 증가함을 관찰하였는데 이는 Lavie 등이 정상인과 수면 무호흡 증후군 환자들을 대상으로 무호흡-저호흡지수가 증가할수록 VEGF가 상승함을 관찰한 실험결과와 일치하는 내용이다¹⁸.

VEGF의 발현에는 저산소증이 가장 대표적인 자극인자로 알려져 있다. Schulz 등과 Gozal 등의 연구에서도 산소 포화도가 90% 미만을 차지하는 백분율이 증가할수록 VEGF가 상승함을 관찰하여 저산소증과 VEGF와의 밀접한 연관성을 보고한 바 있으나^{17,47}, 본 실험에서는 이러한 연관성을 관찰할 수 없었다. 그 이유로 Schulz 등과 Gozal 등의 대상에 비해 본 논문의 대상들이 저산소증의 정도가 비교적 심하지 않았던 점을 생각해 볼 수 있다. 또 다른 이유로 산소해리곡선(oxygen dissociation curve)의 특성을 생각해 볼 수 있다. 동맥혈의 산소분압과 산소포화도는 직선관계에 있지 않기 때문에³⁷ 수면다원검사서 나타난 산소포화도의 변화가 이들 환자의 수면 중 저산소증을 명확히 반영한다고 보기는 어려운 것이다. 따라서 본 실험의 결과로 수면 중에 반복되는 무호흡이 저산소증 이외의 경로를 통해 VEGF의 발현과 관련이 있다는 가능성을 추측할 수는 있지만, VEGF와 저산소증과의 관련성을 부정할 수는 없을 것으로 생각된다.

결과에 기술하지 않았으나 수면 관련 호흡장애, 심혈관질환 및 뇌혈관질환의 관련 인자로 밝혀진 나이, 성별 및 비만도^{2,48}와 혈청내 sICAM-1 및 VEGF의 농도사이에 연관성은 관찰할 수 없었다. 이러한 이유로 본 실험의 대상은 40대에 편중된 분포를 보이고 있었으며 여자는 단지 1명 뿐이었

고 비만 정도 역시 경증인 경우가 대다수였던 점 등 환자들의 분포가 고르지 못하였던 점을 생각할 수 있겠다.

본 실험은 몇 가지 한계점을 갖고 있는데 첫째로 대상자 수가 적다는 점을 들 수 있다. 이러한 이유로 환자의 특성이나 여러 가지 다양한 수면검사결과가 편중된 분포를 보여 결과 분석에 제한이 있었다. 둘째로 sICAM-1과 VEGF 발현에 영향을 줄 수 있는 동반 질환이나 기타 요인에 대한 조사가 제대로 시행되지 않았다는 점, 셋째로 죽상경화증의 위험 요소로 알려진 지질(lipid) 관련 혈액검사 등이 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다.

결론적으로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서 수면 무호흡의 정도에 따라 죽상경화증에 관여하는 sICAM-1과 VEGF의 발현이 증가됨을 알 수 있었으며, 이러한 사이토카인의 발현 증가는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 심혈관질환이 발생하는데 관여할 수 있을 것으로 생각한다. 앞으로 본 실험을 기반으로 하여 수면 무호흡 증후군 환자에서 동반될 수 있는 여러 가지 심혈관질환과 sICAM-1, VEGF와의 직접적인 관련성 여부를 규명하는 것이 필요하며, 또한 수면 무호흡 증후군의 적절한 치료 후 이러한 수치의 변화를 관찰하는 것 역시 이 질환의 병태생리를 이해하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

연구배경 :

폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 고혈압과 심부정맥 및 허혈성 심질환 등의 심혈관질환을 일으키는 위험요소로 알려져 있으나 정확한 기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 최근에 soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1)과 vascular endothelial growth factor(VEGF)가 죽상경화증의 발생과 진행에 관여한다고 알려지면서,

일부 연구에서는 이러한 사이토카인이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서도 증가한다고 보고하였다. 저자는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 sICAM-1과 VEGF의 농도 변화를 관찰함으로써, 이들 환자에서 동반될 수 있는 심혈관질환 발생의 병태생리를 일부 이해하고자 하였다.

방 법 :

폐쇄성 수면 무호흡 증후군을 진단하기 위해 가톨릭대학교 성바오로병원 수면장애클리닉을 방문하여 수면다원검사를 시행한 37명을 대상으로 하였다. 철야 수면다원검사를 종료한 직후 혈액 채취를 한 후 혈청분리를 하여 -70°C 냉장고에 보관하였다. 사이토카인의 측정은 ELISA 방법으로 시행하였고 수면다원검사의 각 지표와 혈청 sICAM-1 농도 및 혈청 VEGF 농도와의 상관 관계를 비교 분석하였다.

결 과 :

무호흡-저호흡지수와 혈청 sICAM-1 농도 사이에는 유의한 상관관계가 없었지만($r=0.27, P>0.05$), 무호흡-저호흡지수와 혈청 VEGF 농도는 유의한 상관관계가 있었다($r=0.50, P<0.01$).

무호흡지수와 혈청 sICAM-1 농도는 다소 유의한 상관관계가 있었으며($r=0.31, P<0.01$) 무호흡지수와 혈청 VEGF 농도 사이에는 유의한 상관관계가 있었다($r=0.45, P<0.01$).

결 론 :

폐쇄성 수면 무호흡 혹은 저호흡은 혈청내 sICAM-1 및 VEGF 농도를 증가시키는 것을 알 수 있었으며, 이러한 사이토카인의 발현 증가는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 심혈관질환의 발생에 관련이 있을 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep

- disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
2. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
 3. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovasc morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovascular Dis* 1999;41:367-76.
 4. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-65.
 5. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules—first of two parts. *N Engl J Med* 1996;334:1526-9.
 6. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999;107:85-97.
 7. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
 8. Morisaki N, Saito I, Tamura K, Tashiro J, Masuda M, Kanzaki T, et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1997;131:43-8.
 9. Becker A, van Hinsberg VW, Jager A, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest* 2002;32:1-8.
 10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic Implications. *Semin Oncol* 2002;29:10-4.
 11. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: Role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol* 2002;29:3-9.
 12. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.
 13. Celletti FL, Waugh JM, Ambile PG, Brendolan A, Hilfiker PR, Dake MD. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med* 2001;7:425-9.
 14. Zhao Q, Egashira K, Inoue S, Usui M, Kitamoto S, Ni W, et al. Vascular endothelial growth factor is necessary in the development of arteriosclerosis by recruiting/activating monocytes in a rat model of long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Circulation* 2002;105:1110-5.
 15. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999;87:10-4.
 16. Imagawa S, Yamaguchi Y, Higuchi M, Neichi T, Hasegawa Y, Mukai HY, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Blood* 2001;98:1255-7.
 17. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating

- vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25: 59-65.
18. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) in sleep apnea syndrome: effects of nCPAP treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1624-8.
 19. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, Brain information service/brain research institute, University of California Los Angeles 1968.
 20. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15:S1-4.
 21. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
 22. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality Chest* 1988;94:1200-4.
 23. 문화식, 노대근, 최영미, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학. 전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 Catecholamines 농도변화. 결핵 및 호흡기 질환 1996;43:600-12.
 24. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6.
 25. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 26. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343:1179-82.
 27. El-Solh A, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecule in patients with coronary artery disease and moderate-to severe obstructive sleep apnea. *chest* 2002;121:1541-7.
 28. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome -an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
 29. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma:tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986;137:245-54.
 30. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986;137:1893-6.
 31. Weber C, Lu CF, Casanovas JM, Springer TA. Role of alpha L beta2 integrin avidity in transendothelial chemotaxis of mononuclear cells. *J Immunol* 1997;159:3968-75.
 32. Porsch-Oezcuemez M, Kunz D, Kloer HU, Luley C. Evaluation of serum levels of solubilized adhesion molecules and cytokine receptors in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1995-2001.
 33. Jaakkola K, Jalkanen S, Kaunismaki K, Vanttien E, Saukko P, Alanen K, et al. Vascular adhesion protein-1, intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin mediate

- leukocyte binding to ischemic heart in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:122-9.
34. Roy J, Audette M, Tremblay MJ. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene expression in human T cells is regulated by phosphotyrosyl phosphatase activity. Involvement of NF- κ B, Ets, and palindromic interferon- γ -responsive element-binding sites *J Biol Chem* 2001;276:14553-61.
 35. Fan J, Frey RS, Rahman A, Malik AB. Role of neutrophil NADPH oxidase in the mechanism of tumor necrosis factor- α induced NF- κ B activation and intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:3404-11.
 36. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109:562-7.
 37. Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1243-64.
 38. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 934-9.
 39. Shepard JW Jr. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1250-9.
 40. Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue?—G. H. A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1986;46:467-73.
 41. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994;79:185-8.
 42. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999;18:3964-72.
 43. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* 1990;172:1535-45.
 44. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the receptor Flt-1. *Blood* 1996; 87:3336-43.
 45. Marumo T, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor- κ B and induces monocyte chemoattractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 1999;48:1131-7.
 46. Dulak J, Jozkowicz A, Frick M, Alber HF, Dichtl W, Schwarzacher SP, et al. Vascular endothelial growth factor: angiogenesis, atherogenesis or both? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2137-8.
 47. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:67-70.
 48. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.