

# 수면호흡장애

□ 종설 □

인제대학교 의과대학 상계백병원 호흡기내과  
최수전

## Sleep Breathing Disorder

Soo Jeon Choi, M.D.

Division of Respiriology, Department of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

### 서론

수면무호흡의 진단기준은 1999년 미국수면의학회(AASM)이 정했던 기준이 국제적으로 쓰여 졌었다. 즉, A) 과도한 주간졸림증(EDS)과 B) 수면중 목메임, 잦은 각성, 기상 후에도 개운하지 않으며, 주간 피로감, 주간 정신 집중 부족 등의 증상 중 2개 이상과 C) 수면검사시 수면시간당 5회 이상 무호흡/저호흡/RERA이었으나 2005년 개정되어 새로운 진단기준이 쓰이고 있다(Table 1).

2006년 미국 흉부학회(ATS)에서 수면호흡질환에 대한 논의 중에서 가장 핵심적인 문제는 수면 무호흡과 비만에 관한 문제였다. 지금까지의 여러 연구결과는 수면 무호흡이 비만과 연관되며 비만인 제2형 당뇨병에서 수면무호흡으로 인슐린 저항성이 증가하며, 비강양압호흡(CPAP)으로 인슐린 저항성이 감소한다는 것이다. 300명을 대상으로 한 역학 연구에서 2.4%만이 수면 무호흡이 없었고 이미 수면무호흡으로 진단 받았던 환자를 제외하고서도 2.7%만이 수면무호흡이 없었다 하여 다시 뜨거운 논란이 이어졌다. 그런데 영국 Oxford 대학의 Stradling 교수가 과연 CPAP 치료가 인슐린 저항성을 낮추는가에 대해 반론을 제기하였다. CPAP 치료 후에도 HbA1c의 변화가 없었으며 adiponectin도 차이가 없어 CPAP 치료하더라도 인슐린 저항성이 낮아지지 않았다는 객관적인 자료를 제시하였다.

Address for correspondence: **Soo Jeon Choi, M.D.**  
Division of Respiriology, Department of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, 761-1, Sanggye 7 dong, Nowon-gu, Seoul, 139-707, Korea  
Phone: 82-2-950-1008, Fax: 82-2-950-1954  
E-mail: choisj@sanggyepaik.ac.kr

한편 Pittsburg의 Patrick Strollo 교수는 수면무호흡 환자에서 LDL type B가 증가하며, 이 LDL type B의 증가는 정상체중이든 마른 체중이든 증가하였다 한다. 결국 수면무호흡이 체중과 상관없이 LDL-B를 증가시키는 독립적인 위험인자임을 분명히 하였다.

Cleveland의 Case Western Reserve 대학의 Patel SR은 1976년부터 시작한 121,000명의 간호사를 대상으로 한 코호트 연구에서 수면시간이 5시간 미만인 경우 다른 요인과는 상관없이 독립적으로 체중 증가와 BMI 30 이상의 비만이 되는 위험인자임을 밝혔다<sup>1</sup>.

### 폐쇄성 수면무호흡 증후군은 신경 질환인가?

최근의 연구 결과에 따르면, 폐쇄성 수면무호흡 증후군에서 발견되는 상기도의 상행성 감각 신경 전달의 이상은 5년 이상 비강양압호흡을 실시하더라도 여전히 남아 있는 점이 확인된다<sup>2</sup>. 이런 연유로 폐쇄성

**Table 1. Diagnostic criteria of OSAS (ICSD 2005) (A,B,D) or (C,D)**

A. One of the followings
- Unintentional sleep episodes during wakefulness, daytime sleepiness, unrefreshing sleep, fatigue, or insomnia
- Awakening with breath holding, gasping, or choking
- Bed partner : loud snoring, breathing interruptions
B. PSG finding
- Respiratory events > 5/hr (apnea, hypopnea, or RERA)
- Evidence of respiratory effort during respiratory event
C. PSG finding
- Respiratory events > 15/hr (apnea, hypopnea, or RERA)
- Evidence of respiratory effort during respiratory event
D. Not better explained by another current sleep disorders etc

수면무호흡 증후군은 폐쇄성 수면무호흡을 일으키는 상기도의 신경이상에 의한 질환이며 폐쇄성 수면무호흡 증후군으로 진단 받을 당시에는 그전까지 이미 누적된 신경손상이 비가역적 손상으로 발전한 상태이므로 비강양압호흡을 실시하여 더 이상의 신경손상을 예방하더라도 가역적으로 회복되지 않음을 보여주었다<sup>2</sup>. 폐쇄성 수면무호흡 증후군에서 보이는 상기도 신경의 손상은 직업상 저주파 진동을 발생시키는 기계를 손으로 잡고 조작하는 사람들에서 발견되는 진동유발 수부 신경손상과 유사한 점이 많다. 심한 코골이를 할 때, 마찬가지로 저주파의 진동이 발생하며 이러한 진동손상은 상기도의 구강인후 및 후두 부위의 신경손상을 일으킨다는 사실은 1992년 이후 지속적으로 보고되어 왔다<sup>3</sup>. 또한 코골이와 진동, 외인성 수축, 피로 등으로 인해 상기도의 염증과 외상이 가해지면 인두기도가 음압을 감지해내는 감각기전의 저하가 발생하여 인두 확장근의 신경지배제거상태(denervation)나 근육 자체의 손상이 생긴다. 그리하여 상기도의 신경손상이 일어나면 UARS에서 보이는 것처럼 보다 빠르게 각성이 일어난다. 따라서 향후의 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자에 대한 치료적 접근은 먼저 신경 손상이 일어나기 전 단계에서 예방하는데 초점이 맞추어져야 할 것이다. 따라서 종전에 ‘단순 코골이(simple snoring)’라고 말하여 왔던 것에 대해 단순 코골이가 아니라 상부기도 특히 인후 부위의 신경손상이 진행되는 ‘병적인 코골이(pathologic snoring)’라고 불려야 한다는 의견도 대두된다<sup>4</sup>. 왜냐하면 이미 폐쇄성 수면무호흡증후군으로 진단받은 상태이라면 이미 신경 손상이 비가역적으로 진행된 상태이기 때문이다.

### 폐쇄성 수면무호흡증후군은 비만성 전신증후군(Barisystemic syndrome)인가?

고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 비만 그리고 수면무호흡은 각각 독립적인 심혈관계 위험인이지만 같은 환자에서 흔하게 보인다. 1948년 시작된 Framingham Heart Study 이후 고혈압, 고지혈증, 흡연, 신체적 활동 등의 인자가 위험인자로 알려지기 시작하였다. 그 결과 이러한 위험인자가 같이 있는 것을 묶어서 ‘대사

증후군’이란 개념으로 이해하였다. 최근 스웨덴 등에서 시행된 bariatric surgery 임상경험 등에서 성공적인 체중감량 후 당뇨병, 고지혈증, LDL cholesterol, 고혈압, 고요산혈증의 감소를 확인하고 상당수의 환자에서 이러한 질환이 치유됨과 함께 폐쇄성 수면 무호흡도 함께 낮는 것을 알게 되었다. 이러한 점에서 과거 Robert Koch가 주장하였던 질병의 원인 확인 가설을 원용하여 1) 환자군에서 비만과 위험인자들이 있고 2) 체중감량 후 위험인자들이 없어지고 3) 체중이 다시 증가한 다음 위험인자들이 다시 발생함을 확인하였다. 그러므로 가장 중요한 원인은 과다한 칼로리 섭취에 따른 과체중(즉 비만)이다. 따라서 수면 무호흡을 포함한 이러한 위험인자의 공존을 심혈관계 위험인자 관련증후군(the risk factor association syndrome)이라 할 수 있으며 줄여서 Barisystemic syndrome(비만성 전신 증후군)으로 명칭하게 주장할 수 있을 것이다<sup>5</sup>.

그리고 적어도 비만인 환자군에서 비만이 인슐린 저항성을 일으키고 인슐린 저항성이 폐쇄성 수면 무호흡을 유발하는 것으로 보인다<sup>6</sup>. 여러 연구들에서 인슐린 저항성, adiponectin, LDL, LDL/HDL 비 등을 보면 정상 체중 대조군에 비해 폐쇄성 수면 무호흡이 없는 비만 환자군이 더 높고, 폐쇄성 수면 무호흡이 없는 비만 대조군에 비해 폐쇄성 수면 무호흡이 동반된 비만 환자군이 가장 높다는 일관된 경향으로 볼 때, 적어도 비만 환자군에서 폐쇄성 수면 무호흡은 대사증후군의 한 임상 양상이라고 추론할 수 있다<sup>7</sup>. 또한 CPAP 치료를 하더라도 인슐린 저항성이 회복되지 않는 점도 이러한 추론을 뒷받침하는 사실이다. 또한 인슐린 저항성과 복부비만이 주요 기전인 다낭포성 난소 증후군(PCOS)의 경우 유난히 폐쇄성 수면 무호흡이 많은 점도 이러한 가설을 설명해주는 한 증거가 된다<sup>6</sup>. 그래서 IL-6, TNF alpha 등의 염증성 사이토카인이 용량 반응(dose response) 양상으로 폐쇄성 수면 무호흡에서 가장 높고 그 다음으로 비만 환자군에서 높으며 마른 환자군에서 가장 낮다는 점도 마찬가지로 증거가 된다<sup>7</sup>. 따라서 비만과 폐쇄성 수면 무호흡에서 나타나는 대사이상은 연속 스펙트럼 선상에 있는 것으로 이해해야 한다<sup>7</sup>.

## 허혈성 전조건화(Ischemic preconditioning)와 폐쇄성 수면무호흡으로 인한 사망위험

폐쇄성 수면 무호흡은 보통 40대의 젊은 사람에게서 심혈관계 위험이 가장 크다. 그러나 50세 이상의 연령에선 상대적으로 사망률 위험이 감소하는데 이를 설명하는 기전으로 제시되는 것이 허혈성 전조건화(ischemic preconditioning)이다<sup>8</sup>. 즉 허혈성 전조건화에 의해 폐쇄성 수면 무호흡의 야간 수면 중의 저산소증-재산소화의 반복되는 손상으로부터 심혈관계와 뇌혈관을 보호하는 기전이 발동한다는 설이다<sup>8</sup>.

AHI 50 이상의 중증의 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 무호흡시 산소포화도가 70%로 떨어질 때 동맥혈을 채혈하고 각성하여 산소포화도가 90% 이상으로 회복될 때 채혈하여 비교하여 본 연구에서 지방 과산화(lipid peroxidation)을 나타내는 malondialdehyde가 현저하게 증가하였으며, 전신성 산화 스트레스의 in vivo 지표인 혈중 환원 glutathione(GSH)이 처음 수면 무호흡시 40% 이상 감소하였다<sup>9</sup>. 또한 이런 변화는 GSSG/GSH 비에도 반영되었다. 즉 수면 무호흡시 바로 산화 스트레스가 일어난다는 것이다. 다시 말하면 산소포화도가 감소할 때 바로 일어나는 산화 스트레스를 가시적으로 볼 수 있다는 것이다<sup>9</sup>. 그리고 무호흡이 끝나면서 바로 회복되는 것 또한 사실이다. 그러나 첫 한 시간이 지나가면 산화스트레스가 일어나지 않고 저산소로 형성되는 oxidant 생산이 제거된다는 점이 특기할 만한 점이다<sup>9</sup>. 이 연구로 인해 다른 연구들에서 산화 스트레스를 명료하게 볼 수 없었던 점을 설명할 수 있다. 다시 말하면 생체에서 반응성 산소기의 생산을 조절(on and off)할 수 있는 기전이 있음을 의미한다<sup>10</sup>. 그럼으로 인해 아주 심한 수면무호흡에도 불구하고 많은 환자들이 심혈관질환의 사건들에 바로 연결되지 않는 현상을 설명할 수 있을 것이며 뇌 MRI 영상에서도 뚜렷한 이상을 보이지 않는 점을 또한 설명할 수 있을 것이다. 이런 기전으로 인하여 심한 산화 스트레스가 있음에도 불구하고 인체가 적응하여 반응성 산소기의 생성을 억제하는 방어를 한 결과, 예상되는 것 보다 심혈관계 위험도가 훨씬 더

낮게 나타나는 역학조사 결과를 설명할 수 있을 것으로 본다.

## 심박동변이(heart rate variability) 분석의 임상적 의미

이미 오래전에 Christian Guilleminault가 주기적 호흡 중에 나타나는 심박수의 변동(cyclic variation of heart rate)이 폐쇄성수면무호흡증후군의 진단에 도움이 될 수 있음을 시사한 바 있다(1984). 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 혈압의 변이(BP variability)는 증가하며, 맥박수는 빨라지고 RR 변이(RR variability)는 감소한다는 사실은 이미 예전부터 알려져 있는 사실이다<sup>11</sup>. 실제로 심박동 변이에 영향을 미치는 인자로 나이(20%), 맥박수(20%), 폐쇄성 수면무호흡(20%)이 제시되었다<sup>12</sup>. 이러한 심박동 변이(HRV)는 사실 자율신경계 부조(autonomic imbalance)를 반영하며 결국에는 심혈관 질환으로 인한 사망률로 이어진다<sup>13</sup>. 24시간 Holter 심전도 검사를 시행하면 수면무호흡에 따르는 심장 박동의 변이를 관찰할 수 있으며 시간영역분석(time domain analysis), 주파수영역분석(frequency domain analysis) 등에서 각각 특이한 수면무호흡에 따르는 변화를 관찰할 수 있다<sup>14</sup>. 정상적인 수면시 심장 박동은 느려지며 24시간 심장박동 타코그램(tachogram)에서 현저하게 맥박 저하 패턴(heart rate dipping pattern)을 보인다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡이 있으면 수면시 심장 박동이 느려지지 않는 맥박 비저하 패턴(nondipper pattern)을 보인다. 최근의 연구 결과를 살펴 보면 폐쇄성 수면무호흡증후군이라 하여도 전부가 맥박 비저하 패턴(nondipper pattern)을 보이는 것은 아니다<sup>14</sup>. 그리고 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자의 경우 HRV의 지표의 하나인 SDNN이 감소하는 경향을 보이지만 4% 산소포화도 감소지수(ODI4)와 상관관계는 별로 없다<sup>14</sup>. 오히려 24시간 심박수 타코그램으로 볼 때 외꼭지형(unimodal pattern)을 보이는 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자가 여러꼭지형(non-unimodal pattern)을 보이는 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자에 비해 SDNN이 현저히 낮은 경향을 보였다(73.25 vs 137.88 ms)<sup>14</sup>.

### 수면 무호흡/저호흡지수의 대체 지표들 (surrogate parameters)

수면에 들어가면 호흡이 무질서해지고 불안정해진 경향을 보인다. 물론 상기도의 기류저항이 커지기 때문이다. 그리고 다양한 수면단계에 따른 환기 변화도 있어 더욱 그렇다. 산소포화도와 맥박 변화의 엔트로피는 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡이 없는 환자보다 훨씬 높다. 이미 1993년에 Series 등은 oximetry의 시간에 따른 추이를 육안으로 보기만 해도 정상과는 달라, 이를 이용하면 민감도 98%로 폐쇄성 수면 무호흡의 진단에 도움이 된다고 하였다<sup>15</sup>. 이후 컴퓨터의 발달로 소프트웨어를 이용하여 맥파 분석을 한 연구가 쏟아졌다. 손가락 끝의 맥파를 포착하여 얻은 산소포화도와 심박동 데이터를 영역 분석(spectral analysis)과 시간 분석(time domain analysis)하여 30-70초 대(0.014-0.033 Hz)에서 가장 특이한 변화가 보임이 확인되었다<sup>16</sup>. 또한 맥파 데이터의 불규칙성(irregularity)을 분석하여 얻은 ApEn (approximate entropy)는 폐쇄성 수면무호흡의 진단에 있어 민감도는 88.3% 특이도 82.9%에 달한다<sup>17</sup>. 그리고 PPV는 88.3%, NPV는 82.9%(at a threshold 0.679)에 이른다. 그리고 ApEn은 ODI4( $r=0.603$ ), ODI3( $r=0.617$ ), CT90(0.280)(percentage of time spent with SaO<sub>2</sub> below 90% of the total recording)과도 잘 연관된다<sup>17</sup>.

그리고 손가락 끝의 맥파 자체의 모양(photoplethysmography, PPG)과 강도(pulse wave amplitude, PWA)는 맥박 변동 보다 더 민감하게 자율신경계 각성(autonomic arousal)을 반영한다<sup>18</sup>. 일반적으로 자율신경계 각성을 확인하는 데는 혈압(BP), 맥박(HR), 피부혈관수축(skin vasoconstriction) 등이 쓰이는데, 그 중에서도 oximetry에서 보이는 맥파 파형의 강도를 분석하는 PWA의 PPG 신호가 가장 민감하고 유용성이 있을 것이다<sup>18</sup>.

손가락 끝의 맥파 분석의 또 다른 하나의 지표인 맥파전달속도(pulse transit time, PTT: the interval between ventricular electrical activity and the appearance of a peripheral pulse waveform)는 동맥

혈관의 정도에 따라 결정된다<sup>19</sup>. 그리고 순간적인 혈압의 변화에 따라 달라진다. 즉 혈압이 오르면 즉시 동맥혈관의 정도가 증가한다. 이럴 때 맥파는 빨라지고 PTT는 감소한다. 반대로 혈압이 떨어지면 동맥혈관은 정도가 감소하고 PTT는 길어진다<sup>19</sup>. 흡기시 PTT의 증가와 식도압(Pes)의 감소는 유의한 관계가 있다. PTT의 정확도는 심전도(ECG)의 상(phase)과 PPG 신호(signal)의 통합도가 관건이다<sup>19</sup>. 그런데 PTT의 임상적 응용에 방해가 되는 것은 움직임에 따른 부산물 신호(motion artifact)이다. 따라서 이를 줄이는 기법이 중요하다. 또 심전도에서 얻어지는 RR 간격(RR interval)을 이용한 빈맥-서맥 사건(tachycardia-bradycardia event)도 피질하 각성의 중요한 대체 지표가 된다<sup>20</sup>.

### 단순화 수면 검사의 자리 매김(positioning of simplified sleep studies)

통상적인 수면다원검사는 EEG, EOG, chin-EMG, oronasal airflow, SaO<sub>2</sub> rib cage / abdomen movement, leg EMG, snoring 등을 포함한다. 이렇게 다양하게 얻어지는 신호들을 분석하여 비정상적인 수면분절을 결과하는 수면호흡질환을 진단할 수 있다. 하지만 비용이 많이 들고 복잡하며 심한 코골이에 동반되는 미소각성 등을 포착하는 데는 번거롭다. 대안으로 뇌파를 생략하고 oximetry와 코골이 감시, 신체 움직임 포착, 심전도, 맥파분석 등으로 구성되는 단순화 수면검사 등이 있어 간편하고 경제적인 면을 보이고 있다<sup>21</sup>. 실제로 수면 무호흡의 유병률이 높은 점을 감안하고 수면 무호흡이 미치는 심혈관계 위험과 사회적 손실을 생각한다면 당연히 보다 효율적인 접근법을 마련하여야 하며, 그 해결책으로 제시되는 것이 단순화 수면검사이다. 단순화 수면검사의 문제점은 얼마나 진단에 정확한가 하는 점이다. 일반적으로 단순화 수면검사는 재택 검사가 가능하며 환자의 수면 자세가 자연스럽다는 장점이 있으나 수면다원검사와 비교하면 위양성(false positive)은 10.5%, 위음성(false negative)은 6.5% 나와 수면다원검사와의 괴리가 문제가 된다<sup>22</sup>.

이 문제에 대해 최근의 무작위 대조 연구를 통하여 적어도 졸림증 증상이 있는(ESS 10 이상) RDI 15 이상의 환자에서 수면검사실에서 수면다원검사를 하고 CPAP 압력 적정을 한 군과 집에서 단순화 수면검사 장비와 Auto CPAP을 이용해 적정한 후 CPAP 치료를 한 군과 증상이나 삶의 질, CPAP 유순도, CPAP 압력 등에서 차이가 없었다는 결과<sup>23</sup>를 고려한다면, 통상적으로 수면다원검사를 받는 환자의 약 80-90%는 단순화 수면검사로 해결할 수 있다는 수면의학계의 최근 경향이다. 2006년 9월 캐나다의 몬트리올에서 열렸던 제8차 세계수면무호흡학회(World Congress on Sleep Apnea)에서 스코틀랜드의 NJ Douglas와 미국의 Nancy Collop의 논쟁에서도 이와 같은 결론이 확인된 바 있다.

### 수면무호흡 환자에 대한 임상적 결정을 하는 과정

폐쇄성 수면 무호흡 환자를 대할 때 처음 내리는 의학적 결정은 폐쇄성 수면 무호흡의 가능성에 대한 판단을 하는 과정이다<sup>24</sup>.

즉 병력과 신체 진찰을 통해 환자의 특징을 파악하고 폐쇄성 수면 무호흡 위험인자를 확인하며 감별진단을 하는 것이다. 이 과정은 수면검사를 할 것인지, 아니면 검사 없이 치료를 할 것인지 아니면 경과를 관찰하며 볼 것 인가 하는 것이다.(a choice to treat, to treat without testing, or to wait and watch). 이 과정에서 폐쇄성 수면 무호흡의 검사전 가능성(pretest probability), 검사의 민감도와 특이도, 효과적인 치료 방법의 가용성, 위양성 및 위음성 검사결과시의 비용, 비용과 임상적 개선에 대한 환자의 선호도 등을 고려한다<sup>24</sup>. 임상외사는 이런 경우 자신의 임상적 경험과 의학문헌에 기초하여 추정을 한다. 검사전 질환의 가능성을 예견하게 하는 소견은 시끄러운 코골이, 졸림증, 목격된 무호흡, 체질량지수(BMI), 기저 심혈관계 질환의 존재 등이다<sup>24</sup>. 그 다음 과정은 수면검사를 시행하여 치료에 반응하는 환자를 확인하는 과정이다. 여기서 중요한 것은 수면검사(일반적으로 수면다원검사)의 민감도와 특이도이다. 비록 수면다원검사가 gold standard로 여겨지지만, 수면다원검사의 채점과

판독에는 신뢰도의 문제가 깔려 있다. 수면다원검사로 얻은 결과 중 가장 중요하게 평가되는 지표인 AHI의 정도로 폐쇄성 수면 무호흡이 있는지 없는지 그리고 있다면 중증도를 판정한다. 그러나 AHI와 임상지표와 치료효과 사이에는 상당한 괴리가 있어 문제가 된다. AHI와 객관적인 졸림증의 척도인 MSLT나 MWT의 연관관계는 유감스럽게도 별 관련이 없다(MSLT: R=0.02 p=0.85, MWT: R=0.05 p=0.55). 그래서 효과적인 치료(즉 비강양압호흡) 시행 전과 6개월 후를 비교한 결과, 치료전의 AHI와 치료 후 졸림증의 척도와는 관련이 없었다<sup>24</sup>. 이런 점이 바로 폐쇄성 수면 무호흡 치료의 딜레마이며 임상경험을 원용하여 해결해야 할 문제이다. 이런 점으로 인해 수면다원검사로 얻은 지표인 AHI가 빛이 바래는 이유이다. 실제로 수면검사실에서 얻는 지표들은 환자의 임상적 증상으로 부터 유래한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자의 삶의 질의 여러 지표들과 일치하지 않는다. 이러한 수면검사지표와 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자의 임상 증상과의 괴리라는 사실은 전혀 예외적이거나 새로운 현상은 아니다. 예를 들면 부비동염 환자의 증상과 PNS CT 소견은 일치하지 않으며, 천식 환자에서도 폐기능 검사와 호흡곤란의 정도는 일치하지 않고, 협심증 환자의 객관적인 심장기능검사와 삶의 질은 일치하지 않는다. 마찬가지로 수면검사지표와 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자의 증상이나 삶의 질은 일치하지 않으므로 수면검사의 적용과 해석에는 임상적 경험에서 오는 지혜가 필요하다. 현재 수면의학이 당면한 문제가 바로 수면검사(text) 자체에만 관심이 집중되고 실제로 수면질환을 가진 존재인 환자 자체(context)가 핵심에 있지 않다는 점이다. 중요한 점은 앞으로 수면의학의 주요 관심이 수면검사(text)에서 환자(context)로의 전환되어야 한다는 사실이다.

### 복잡성 수면 무호흡증후군(Complex sleep apnea syndrome)

복잡성 수면 무호흡증후군은 겉보기에는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자와 구분되지 않는다. 다만, CPAP을 적용하게 되면 비로소 중추성 무호흡이나

Cheyne Stokes 호흡이 나타나 일반적인 폐쇄성 수면 무호흡과 구분이 된다. 폐쇄성 수면 무호흡 중에서 복잡성 수면 무호흡이 차지하는 비율은 대략 15-20%로 추정된다<sup>25</sup>. 진단 기준은 CPAP 압력 적정시 폐쇄성 수면 무호흡은 사라지지만 중추성 무호흡 지수(Central apnea index)가 5 이상인 경우나 Cheyne Stokes 호흡이 현저하게 나타나는 경우 복잡성 수면 무호흡증후군(CompSAS)이라고 할 수 있다<sup>26</sup>. 복잡성 수면 무호흡증후군은 남자비율이 조금 더 많고(82.4% vs 63.9%), CPAP 치료시 인터페이스 문제가 더 많이 발생하는 특성이 있다<sup>26</sup>. 일부의 복잡성 수면 무호흡증후군 환자에서는 산소를 추가하여 해결되기도 한다<sup>26</sup>. 그리고 일부의 복잡성 수면 무호흡증후군 환자에서 저농도의 이산화 탄소를 추가하여 호전되는데, 이런 환자는 CPAP에 의해서 혈중 이산화 탄소 농도가 무호흡 역치(apneic threshold) 이하로 감소하여 중추성 무호흡이 유발되는 것으로 보인다<sup>26</sup>. 이러한 여러 사실들을 종합하여 본다면 복잡성 수면 무호흡증후군의 병인에는 아마도 수면 상태의 안정성과 호흡 조절 시스템의 문제가 관여하는 것으로 보인다<sup>27</sup>. 수면 상태의 불안정성은 수면검사시 시행하는 뇌파와 심전도에서 포착되는 심폐의 유기적 결합 분석(cardio-pulmonary coupling analysis)으로 확연하게 다른 모습을 확인할 수 있다<sup>27</sup>.

### 폐쇄성 수면무호흡증후군 진단에 있어 중증도 지수의 재검토

폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 중증도는 지금까지 AI나 AHI로 분류되어 왔다. 그러나 AI, AHI는 증상이나 병적 상태(morbidity)와 연관성이 많이 떨어진 것이다. 그래서 과연 AI, AHI가 가장 최선의 지표인지에 대해 의문이 지속적으로 제기되어 왔다. 2,600명 이상의 방대한 데이터인 SHHS(sleep heart health study)에서 AHI 지수가 높을 수록 얇은 잠, 적은 서파수면(slow wave sleep, SWS), 적은 REM 수면, 그리고 더 많은 수면분절과 연관이 있다고 알려져 있으나 자세히 검토해 보면 남성에서만 연관성이 확인될 뿐이다. 여성인 경우 AHI 지수가 높음에도 불구하고 SWS 수

면이나 REM 수면과의 연관성이 관찰되지 않았다<sup>28</sup>. 저산소증(hypoxia) 특히 간헐적 저산소증은 뚜렷한 각성 장애와 REM 수면 증가를 결과하며 SWS 수면에 영향을 미친다. 왜 그렇게 간헐적 저산소증에 델타 뇌파-서파수면이 민감한가에 대한 이유는 아마도 시상(thalamus)이 허혈성 손상에 아주 민감하기 때문이다<sup>28</sup>. 인체는 저산소증-허혈성 손상을 가장 치명적인 위협으로 인지하고 이에 반응하는 진화적인 발달 역사를 갖고 있기 때문일 것이다. 그리고 시상에 대한 허혈성 손상은 시상피질 뉴런(thalamocortical neuron)의 모노아민 신경전달(monoaminergic neurotransmission)을 일으키며 서파수면을 감소시킨다. 따라서 폐쇄성 수면무호흡증후군의 수면구조 이상과 증상발현을 설명해줄 지수로 AI, AHI보다 저산소증 지수(hypoxia parameter)가 더 나은 것으로 볼 근거가 있다<sup>28</sup>.

### 수면 무호흡과 CPAP에 연관된 기관지 염증과 기관지 과민성

폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 전신성 염증 상태를 일으킬 뿐 아니라, 국소적으로도 상기도와 하기도에서 염증 반응을 항진시킨다. 폐쇄성 수면 무호흡이 있을 때, 그에 상응한 상기도의 음압의 반복적 증가와 해소에 따라 상기도의 국소적인 염증과 부종은 이미 널리 알려져 있다. 그리고 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 호기에서 산화 스트레스 물질과 염증성 사이토카인이 증가한 것도 역시 보고된 바 있다. 그리고 치료를 받지 않은 naive 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 유도 객담(induced sputum)에서 호중구와 IL-8의 증가를 볼 수 있다. 그런데 CPAP 치료를 한 이후에 이러한 상기도의 염증 반응이 해소되었는가에 대해 최근의 연구 결과는 부정적인 결과를 보인다<sup>29</sup>. CPAP 치료에 대해 많은 환자들이 비강 불관용 같은 부작용을 보이는데, 그 기저에는 CPAP을 함에도 불구하고 지속되는 염증이 존재함을 시사한다. 실제로 CPAP 치료 후에 유도 객담의 호중구를 관찰하면 CPAP 치료 1주 후와 4주 후에도 별로 달라지지 않으며, 호기에서의 NO 또한 감소하지 않았다<sup>29</sup>. 비특이성

기도 과민성의 대표적인 지표인 메타콜린 PD20의 경우는 오히려 'PD20 <1 mg'의 비율이 증가함을 보여 주기도 하였다<sup>29</sup>. 그리고 유도객담의 IL-8 농도는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 중증도에 따라 증가하는 경향을 보이며 AHI와의 상관관계도 밀접하였다 (R=0.81)<sup>29</sup>.

천식과 폐쇄성 수면 무호흡은 기도의 염증을 공유할 뿐 아니라 여러 개의 공통위험인자를 갖고 있다. 즉 비만이나 가족력, 비폐색, 비용종 등의 공통위험인자와 함께 공존시 상호 악화 시키는 특징이 있다. 또한 폐쇄성 수면 무호흡이나 천식과 흔히 병발하는 위식도역류질환까지 같이 묶어서 "CORE" syndrome (Cough, Obstructive sleep apnea/Obesity, Rhinosinusitis and Esophageal reflux)로 보는 경향도 대두되었다<sup>30</sup>.

## 참 고 문 헌

1. Netzer NC. Fat and prejudice. Report from the 2006 ATS conference in San Diego. *Sleep Breath* 2006; 10:166-7.
2. Guilleminault C, Huang YS, Kirisoglu C, Chan A. Is obstructive sleep apnea syndrome a neurologic disorder? A continuous positive airway pressure follow-up study. *Ann Neurol* 2005;58:880-7.
3. Edstrom L, Larsson H, Larsson L. Neurogenic efforts on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnea: a muscle biopsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:916-20.
4. Friberg D. Heavy snorer's disease: a progressive local neuropathy. *Acta Otolaryngol* 1999;119:925-33.
5. Nunes JPL. The risk factor association syndrome as a barisystemic syndrome: a view on obesity and the metabolic syndrome. *Medical Hypothesis* 2007;68: 541-5.
6. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-4.
7. Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. *Sleep Med* 2007;8:5-7.
8. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Medical Hypothesis* 2006; 66:1069-73.
9. Lloret A, Buj J, Badia MC, Sastre J, Morera J, Vina J. Obstructive sleep apnoea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med* 2007;42:893-4.
10. Suzuki YJ, Park AM, Jain V, Day RM. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: need for continuous monitoring. *Free Radic Biol Med* 2007;42:895.
11. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
12. Salo TM, Jula AM, Piha JS, Kantola IM, Pelttari L, Rauhala E, et al. Comparison of autonomic withdrawal in men with obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, and neither condition. *Am J Cardiol* 2000;85:232-8.
13. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007;74:224-42.
14. Choi SJ, Choi SB. Clinical features of heart rate variability(HRV) in obstructive sleep apnea(OSA) patients. *Kor J Sleep Med* 2006;8:14-9.
15. Series F, Marc I, Cormier Y, La Forge J. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:449-53.
16. Zamarron C, Hornero R, del Campo F, Abasolo D, Alvarez D. Heart rate regularity analysis obtained from pulse oximetry recordings in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006;10:83-9.
17. del Campo F, Hornero R, Zamarron C, Abasolo DE, Alvarez D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of OSA. *Artif Intell Med* 2006;37:111-8.
18. Haba-Rubio J, Darbellay G, Herrmann FR, Frey JG, Fernandes A, Vesin JM, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: effect of respiratory events and arousal on pulse wave amplitude measured by photoplethysmography in NREM sleep. *Sleep Breath* 2005;9:73-81.
19. Foo JY. Pulse transit time in paediatric respiratory sleep studies. *Med Eng Phys* 2007;29:17-25.
20. Togo F, Cherniack NS, Natelson BH. Electroencephalogram characteristics of autonomic arousals during sleep in healthy men. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2597-603.
21. Choi SJ. New diagnostic approach in sleep breathing disorders. *Kor J Sleep Med* 2000;2:29-31.
22. Ruehle KH, Randerath W, Sanner B, Behler PG, Elbers M, Lorenz J, et al. Vergleichende untersuchungen von polygraphien in der ambulanz und polygraphien im Schlafzentrum. *Somnologie* 2006;10: 138-42.

23. Mulgrew AT, Fox N, Ayas N, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography. *Ann Intern Med* 2007;146:157-6.
  24. Ramsey R, Strohl KP. Decisions, decisions, decisions. *Sleep Breath* 2005;9:143-5.
  25. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006;29:1203-9.
  26. Pusalavidyasagar SS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Med* 2006;7:474-9.
  27. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:485-93.
  28. Veasey SC. Obstructive sleep apnea: re-evaluating our index of severity. *Sleep Med* 2006;7:5-6.
  29. Devouassoux G, Levy P, Rossini E, Pin I, Fior-Gozlan M, Henry M, et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:597-603.
  30. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex--A hypothetical review. *Sleep Med Rev* 2007;11:47-58.
-