

수면호흡장애가 심혈관계에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 내과학교실

김 우 성

Cardovascular Impacts of Sleep-disordered Breathing

Woo Sung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

수면호흡장애는 폐쇄성수면무호흡증, 중추성수면무호흡, 상기도저항증후군과 비만저항기증후군 등으로 구성되어 있다. 이 중에서 폐쇄성수면무호흡증은 가장 흔한 형태로서 고혈압, 관상동맥질환, 심부전, 심방세동 및 뇌중풍과의 연관성이 알려져 있다. 임상에서 폐쇄성수면무호흡증이 심혈관질환의 원인이 되는지, 심혈관질환이 있으면 수면호흡장애의 진단을 위한 검사를 시행해야 하는지와 수면호흡장애의 치료가 심혈관질환의 경과를 개선시킬 수 있는지가 관심사이다.

폐쇄성수면무호흡과 심혈관질환의 연결 기전(Figure 1)

폐쇄성수면무호흡에서 수면 중 발생하는 반복적인 상기도 폐쇄는 저산소혈증, 재산소화(reoxygenation), 흉강압의 급격한 변화 및 중추신경계의 각성을 일으키며 이는 심혈관계의 급성 스트레스인자로서 작용한다. 폐쇄성수면무호흡증에서 교감신경계의 과도활동성, 염증경로의 선택적 활성화, 혈관내피 기능장애와 대사조절 이상 등이 심혈관질환과의 연결 기전으로 작용한다.

정상인에서는 수면 중 부교감신경계가 활성화되고 교감신경계 구동(drive)은 약화되어 혈압이 10~15% 감소한다. 수면무호흡이 있으면 이에 따른 저산소혈증과 과탄

산가스혈증이 말초와 중추 화학수용기를 자극하여 교감신경계의 활성도를 증가시킨다. 폐팽창은 미주신경을 경유한 폐와 흉곽의 신장수용체(stretch receptor)의 자극에 의해 교감신경계를 억제하는데 호흡의 정지는 흉곽 구심신경을 통한 교감신경 억제 영향을 제거한다. 교감신경계를 통한 혈관수축은 혈압을 증가시키고 무호흡이 중추신경계의 각성과 함께 종료되어 호흡이 재개되면서 심박출량의 증가가 수축된 말초혈관에 전달되어 혈압이 상승하게 된다. 폐쇄성수면무호흡에서 흉강 내 음압은 좌심실 후부하를 증가시키고 좌심실벽의 비후와 이완기 기능장애를 유발한다. 폐쇄성수면무호흡이 만성화되면서 혈압이 정상인 환자에서도 주간 교감신경 활성도가 증가되어 심박수는 증가하고 심박변이성(variability)은 감소되며 혈압변이성은 증가되어 향후 고혈압과 고혈압에 의한 중말기관(end-organ) 손상의 소인이 된다.

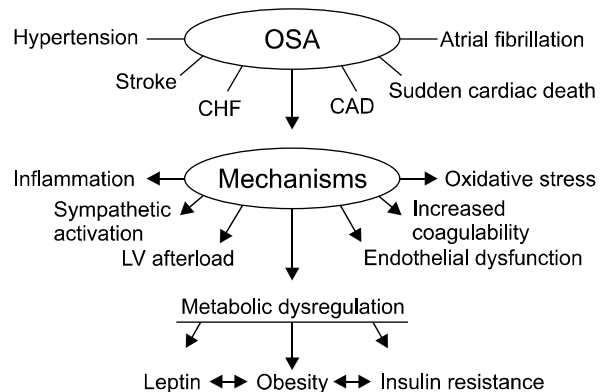


Figure 1. Association between OSA and cardiovascular disease. OSA: obstructive sleep apnea; CHF: congestive heart failure; CAD: coronary artery disease; LV: left ventricular.

Address for correspondence: **Woo Sung Kim, M.D., Ph.D.**
 Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,
 University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Poongnap-
 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
 Phone: 82-2-3010-3133, Fax: 82-2-3010-3968
 E-mail: wskim2@amc.seoul.kr

Received: Nov. 13, 2008

Accepted: Jan. 28, 2009

심혈관질환의 증거가 없는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서도 혈관내피 기능장애가 존재한다. Sleep Heart Health Study에서는 폐쇄성수면무호흡이 혈류매개(flow-mediated) 혈관확장 장애의 독립적 위험인자로 보고되었다. 또한 지속기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료는 혈관내피 기능장애를 호전시키는 것으로 보고되었다.

폐쇄성수면무호흡증 환자에서 죽상경화증(atherosclerosis)의 초기 징후로서 산화질소(nitric oxide, NO)의 생산 혹은 활성도가 감소되고 CPAP 치료를 하면 증가함이 보고되었다. 혈관수축제인 엔도텔린(endothelin)과 안지오텐신 II도 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 증가함이 보고되었다.

폐쇄성수면무호흡증 환자에서 무호흡 종료에 따른 재관류는 염증과 미토콘드리아 기능장애에 관련된 연속단계에서 생성되는 산소자유기(oxygen free radical)의 형성에 의한 산화스트레스를 증가시킨다. 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 염증의 지표인 C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 인터루킨-6, 종양괴사인자- α , 혹은 부착분자가 증가함이 보고되었다.

폐쇄성수면무호흡증 환자에서 심혈관질환 발병에 관여하는 혈소판의 기능장애의 증거가 있다. 이외에도 혈액점성의 증가와 섬유소용해능의 감소 등 혈액응고 장애의 증거도 보고되었다.

폐쇄성수면무호흡과 대사증후군, 특히 인슐린 저항성과 지질대사이상의 관련성에 대한 보고가 있다. 폐쇄성수면무호흡에서 교감신경활성도의 증가, 수면분절 및 간헐적 저산소증이 대사증후군에 기여하는 것으로 추정된다. 지질대사이상과 폐쇄성수면무호흡의 관련성은 아직 연구 주제이다.

수면호흡장애와 심혈관질환

1. 고혈압

폐쇄성수면무호흡증 환자의 약 50%는 고혈압을 가지고 있고 고혈압 환자의 30%는 폐쇄성수면무호흡증이다. 치료가 어려운 고혈압의 경우에는 70% 이상에서 수면호흡장애가 병발한다. 폐쇄성수면무호흡증은 고혈압의 발병에 선행되거나 발병을 예견하므로 고혈압의 독립적인 위험인자로 제시되고 있다.

수면무호흡증 환자에서 고혈압의 유병률이 높고 전향적 코호트 연구 결과에 의하면 수면무호흡증 환자에서 고

혈압의 발생률이 높다. 또한 수면무호흡의 중증도가 높을수록 고혈압의 위험도가 증가한다. 고혈압과 수면무호흡이 공존하는 경우 혈압이 높은 경향을 보여주었다. 약제내성 고혈압(3가지 약제를 최대권유량으로 복합사용해도 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우)에서 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 10 이상인 경우는 83%에 달한다.

CPAP 치료를 시작하면 즉시 교감신경 구동과 수면 중혈압을 감소시키고 주간 혈압 조절도 호전시킨다. 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 CPAP 치료는 연구에 따른 변이가 있으나 메타분석 결과들을 종합하면 중증도의 혈압감소 효과가 있다. 중증의 폐쇄성수면무호흡증, 조절이 안 되는 고혈압, 그리고 CPAP 순응도가 높은 경우에 혈압 감소 효과가 더 커진다.

2. 심부전

심부전이 있는 경우 폐쇄성수면무호흡과 중추성수면무호흡 모두 흔히 동반되며 심부전의 진행에 기여할 것으로 생각된다. 폐쇄성수면무호흡에 의한 고혈압과 야간 산소 불포화반응(desaturation)이 심부전의 위험인자가 된다. 또한 폐쇄성수면무호흡증에 흔한 선행요인인 체질량지수의 증가도 심부전의 발생률과 직접적으로 상관된다. 좌심실비후는 주간보다 야간의 고혈압에 더 관련이 된다고 제시된 바 있어서 폐쇄성수면무호흡 환자에서 야간 혈압의 상승이 위험인자로 작용할 가능성이 있다. 그러나 폐쇄성수면무호흡증이 심부전의 원인이 되는지는 아직 정립되지 않았고 또한 폐쇄성수면무호흡증의 존재가 심부전 환자에서 사망위험을 증가시키지도 불확실하다.

폐쇄성수면무호흡증의 일반적 치료법인 체중감량과 음주와 안정제 복용 회피가 폐쇄성수면무호흡증과 심부전의 중증도를 감소시킬 가능성이 있다. 심부전에 대해 내과적 치료를 하는 경우 동반된 폐쇄성수면무호흡증에 대한 CPAP 치료가 주간의 수축기혈압을 감소시키고 좌심실 수축기 기능을 개선한다.

최근 심부전을 동반한 폐쇄성수면무호흡 환자에서 자동적정 CPAP 치료가 주간졸음증 외의 지표에 효과가 없다는 보고도 있다. 그러므로 폐쇄성수면무호흡 치료가 심부전의 경과 및 사망률에 좋은 영향을 주는지에 대한 연구 결과는 아직 제한적이다.

3. 폐고혈압

AHI가 20 이상인 폐쇄성수면무호흡증 환자의 17%에서

비교적 정도의 폐고혈압이 관찰되었다. 폐쇄성수면무호흡증은 주간저산소혈증을 보일 수 있는 만성폐질환이 같이 있는 경우에 주로 폐고혈압과 관련이 된다. CPAP 치료는 주간의 폐동맥 수축기압을 감소시킨다.

4. 심 부정맥

폐쇄성수면무호흡증 환자에서 심방세동의 유병률은 낮은 편이지만 정상인보다는 높으며, 심방세동환자에서 OSA의 유병률은 매우 높다. Sleep Heart Health Study에서 중증의 폐쇄성수면무호흡증은 수면무호흡이 없는 대조군에 비해 심방세동, 비지속적인 심실빈맥과 심실이소성박동(ectopic ventricular beat)의 빈도가 증가하고, 심방세동의 발생은 4배인 것으로 보고되었다. 그러나 폐쇄성수면무호흡에서 흔히 발생하는 느린 부정맥(bradycardia)의 경우 중증의 폐쇄성수면무호흡증과 대조군 간에 서맥과 심장전도 지연의 발생은 차이가 없었다. 빠른 부정맥은 야간저산소증에 의한 교감신경 활성화에 기인하고 느린 부정맥은 상기도 자극에 의한 미주신경 톤의 증가에 기인할 것으로 추정된다.

폐쇄성수면무호흡증 환자에서 지속적인 심방세동은 75%가 야간에 발생한다. 또한 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 심방세동 치료 후 12개월 동안의 재발률이 CPAP 치료를 받지 않은 경우 치료를 받은 경우에 비해 2배인 것으로 보고되었다.

한편 증상을 동반한 서맥에 대한 치료로 심장박동조율기를 삽입한 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 평소 심박수보다 15회가 빠른 심방조율 치료에 의해 무호흡의 감소가 보고되었다. 그러나 더 많은 대상과 더 긴 추적기간으로 시행한 추시 연구에서 상기 결과는 재현되지 않았다.

급성심장사의 발생 시간이 폐쇄성수면무호흡증 환자의 경우 수면시간 중에 최다인 것으로 보고되었다. 또한 10년에 걸친 전향적 코호트 연구에서 치료를 받지 않은 폐쇄성수면무호흡증은 치명적 및 비치명적 심장문제가 발생할 위험이 높은 것으로 보고되었다(Figure 2).

5. 관상동맥질환

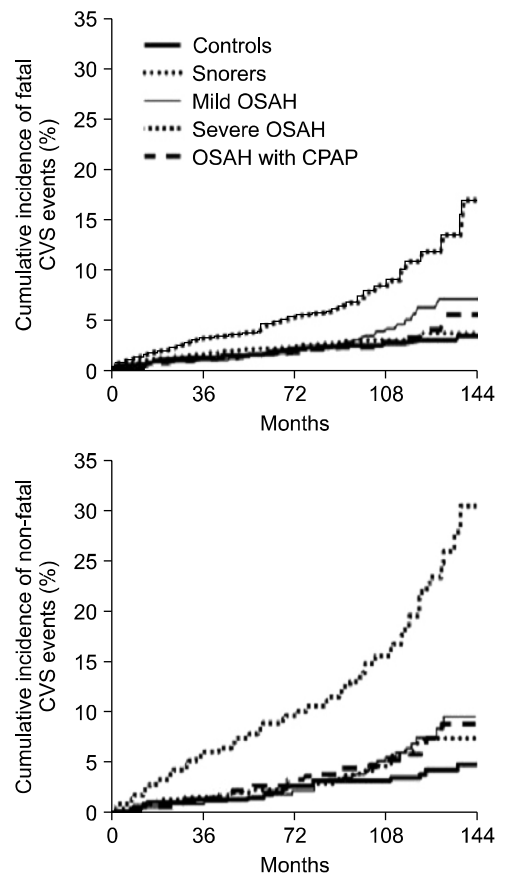
중증의 폐쇄성수면무호흡증은 관상동맥질환에 관련되는 심혈관계 사망의 원인이 될 가능성이 있다. CPAP 치료를 받지 않은 중증의 폐쇄성수면무호흡증은 치명적인 심혈관계 질환의 발병률이 높아진다. 다수의 관찰연구(observational studies)에서 폐쇄성수면무호흡증 환자가 협심증과 심근경색증의 위험이 높다고 보고되었지만 다른

교란변수의 배제가 어렵다.

경피관상동맥중재술을 받은 환자를 대상으로 수면다원 검사를 시행한 연구 결과 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 심장사, 심근경색 재발 등 주된 심장 발작의 발병률이 높았다. 폐쇄성수면무호흡증 환자의 평균 6년의 추적연구에서 CPAP 치료는 심근경색, 뇌중풍, 혹은 혈관재형성술이 필요한 급성 관상동맥 증후군 등의 발생 가능성을 감소시켰다.

6. 뇌혈관질환과 뇌중풍

뇌중풍과 폐쇄성수면무호흡증의 관계에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 무호



Controls	264	262	259	258
Snorers	377	372	361	232
Mild OSAH	403	401	392	264
Severe OSAH	235	229	221	167
OSAH with CPAP	372	364	361	229

Figure 2. Long-term risk for cardiovascular events according to the presence of OSA and treatment with CPAP. OSA: obstructive sleep apnea; OSAH: OSA/hypopnea; CPAP: continuous positive airway pressure.

흡 시 뇌압이 증가하여 뇌혈류를 감소시킬 수 있으며, 저산소증 및 고탄산혈증에 의한 혈관확장이 뇌 내 혈액량을 증가시키고 뇌조직혈류를 감소시켜 뇌허혈을 유발할 가능성이 있다. 또한 폐쇄성수면무호흡증에서 경동맥 내막과 중막 두께의 증가와 혈전증 소인이 뇌혈전 증풍의 위험을 높이며 심방세동은 색전 증풍의 위험을 높일 수 있다.

Sleep Heart Health Study에서 AHI에 따라 4개군으로 분류하여 AHI가 가장 높은 군이 가장 낮은 군에 비해 뇌증풍 유병률의 교차비(odds ratio)가 1.6으로 보고되었다. Wisconsin Sleep Cohort Study는 AHI가 20 이상인 군에서 뇌증풍 발병의 교차비를 4.3으로 보고하였다. 또한 추적조사에서 AHI 20 이상인 환자는 4년 동안에 뇌증풍의 발병 위험이 증가함을 보고하였으나 이는 체질량지수에 따른 보정을 하면 차이가 없었다. 한편 뇌증풍 환자를 10년간 추적한 연구에서 폐쇄성수면무호흡은 교란변수에 대한 보정을 시행해도 위해비(hazard ratio)가 1.76으로 보고되어 중추성수면무호흡의 1.07과 대조됨이 보고되었다. CPAP 치료를 하는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서도 뇌증풍 혹은 사망의 위험이 높게 유지된다는 점에서 CPAP 치료가 예방책으로서 유효하지만 효과는 제한적이라고 할 수 있다.

한편 뇌증풍 자체가 수면호흡장애의 소인이 되는 것이 아닌가 하는 의문에 대해 급성 뇌증풍 혹은 일과성허혈발작(transient ischemic attack)으로 입원한 환자에서 수면다원검사를 3개월 간격으로 반복한 결과에 의하면 70% 이상에서 AHI가 10 이상이었고 무호흡증의 약 1/3은 중추성수면무호흡이었으며 3개월 후에는 중추성수면무호흡이 현저히 감소하고 폐쇄성수면무호흡은 지속되었다. 이는 폐쇄성수면무호흡증이 뇌증풍의 소인이 되지만 중추성수면무호흡은 뇌증풍의 결과일 가능성을 시사한다.

중추성수면무호흡과 심혈관질환

무증상의 좌심실 기능장애와 중추성수면무호흡이 공존하는 환자에서 심장의 전기적 불안정성(electric instability)이 증가한다는 증거가 있다. 심부전 환자에서 중추성수면무호흡 발생 시기에 교감신경 구동이 증가한다. 중추성수면무호흡이 있는 심부전 환자에서 중추성수면무호흡이 없는 심부전 환자에 비해 소변과 혈장의 노르에피네프린 농도와 근육 교감신경(muscle sympathetic nerve) 활성도가 증가한다. 그러나 교감신경 활성도의 증가가 중추성수면무호흡의 결과가 아니라 중증의 심부전의 결과일

가능성도 있다.

저산소혈증의 정도가 더 심한 폐쇄성수면무호흡과 달리 중추성수면무호흡에서 염증 등의 역할은 불분명하다. 폐쇄성수면무호흡이 심혈관질환의 독립적 위험인자의 가능성이 있는 것과 달리 중추성수면무호흡은 대개 심혈관질환의 결과이다.

중추성수면무호흡/Cheyne-Stokes 호흡은 1회 호흡량의 변동(oscillation)으로 동맥혈이산화탄소분압을 무호흡역치(apneic threshold) 미만으로 감소시킨다. 심부전은 뇌증풍에 관련되어 발생하는 호흡수의 증가, 혹은 고환기가 동맥혈이산화탄소 분압을 무호흡역치 미만으로 감소시켜 중추신경계의 호흡자극을 억제하여 중추성수면무호흡이 발생하게 된다.

중추성수면무호흡이 심부전의 부수현상(epiphenomenon)인지 심부전의 진행 위험인자로 작용하는지는 밝혀지지 않았다. Lanfranchi 등의 연구에 의하면 좌심방 면적과 AHI가 심부전의 사망률 예측인자로 작용한다(Figure 3).

심부전 치료가 최적화되면 중추성수면무호흡이 호전됨이 알려져 있다. 안지오텐신전환효소억제제, 이뇨제 그리고 베타차단제 등이 중추성수면무호흡의 AHI를 감소시키는 것으로 보고되었다. 그러나 심부전 치료약제를 사용해도 중추성수면무호흡의 유병률이 감소되지는 않고 중추성수면무호흡이 지속되는 경우 다른 치료가 필요하게 된다. 야간산소치료가 무호흡관련 저산소증을 없애서 중추성수면무호흡을 감소시키지만 장기 치료성적은 아직 없다.

중추성수면무호흡을 동반한 심부전 환자에서 CPAP 치료는 야간산소화의 개선, 구출물의 증가, 혈중 노르에피네프린 농도의 감소와 6분 보행거리를 증가시켰으나 생존율

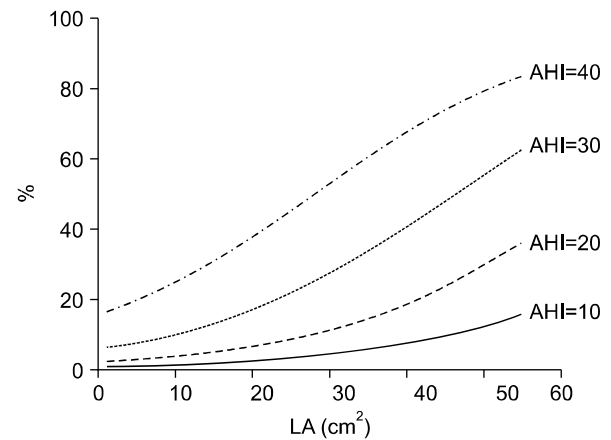


Figure 3. Prognostic value of central sleep apnea in patients with heart failure. AHI: apnea-hypopnea index.

의 증가는 가져오지 못했다. 그러나 CPAP 치료의 결과가 AHI를 50% 감소시켜서 무호흡부하를 부분적으로만 경감시켰기 때문에 사망률의 호전을 가져오지 못했을 가능성이 있다.

수면호흡장애의 심혈관계질환에서의 임상적 의미

수면호흡장애는 무호흡-호흡재개 및 저산소혈증으로 시작되는 일련의 기전에 의해 심혈관계질환에 관련되며, 특히 폐쇄성수면무호흡은 고혈압의 독립적 위험인자로 밝혀졌다. 폐쇄성수면무호흡에 대한 CPAP 치료는 고혈압, 중증의 폐쇄성수면무호흡증, 주간과다졸음증이 있는 경우에 혈압을 감소시키는 효과가 크다. 폐쇄성수면무호흡증의 존재와 중증도는 심장문제 발생의 위험인자이며 중증의 폐쇄성수면무호흡증에서는 CPAP 치료가 심장문제 발생의 예방법이 될 수 있다.

고혈압 환자에서 습관성 코골이, 주간졸음증 혹은 비만이 동반되어 폐쇄성수면무호흡증이 의심되거나 약제치료에 반응을 하지 않는 고혈압이 있는 경우 야간수면검사와 폐쇄성수면무호흡증에 대한 CPAP 치료를 고려해야 한다. 또한 심방세동과 느린 부정맥 환자에서 비만 혹은 고혈압이 동반된 경우 폐쇄성수면무호흡증을 의심해야 한다. 야간 부정맥 특히 심장박동조율기 사용 환자는 수면검사가 필요하다.

참 고 문 헌

- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:200-6.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.
- Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-6.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-6.
- Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:1221-7.
- Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.