



Analysis of Heart Rate and Heart Rate Variability Immediately After Continuous Positive Airway Pressure Titration in Patients With Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea

Min Woo Kim and Myoung Su Choi

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Daejeon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

중증 및 중등도 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 양압기 압력측정 직후 심박수와 심박변이도 분석

김민우 · 최명수

을지대학교 의과대학 대전을지대학교병원 이비인후과학교실

Received June 22, 2022

Revised July 7, 2022

Accepted July 8, 2022

Address for correspondence

Myoung Su Choi, MD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Daejeon Eulji Medical Center,
Eulji University School of Medicine,
95 Dunsanse-ro, Seo-gu,
Daejeon 35233, Korea
Tel +82-42-611-3129
Fax +82-42-611-3136
E-mail mschoi@eulji.ac.kr

Background and Objectives Recurrent hypoxia, hypercapnia, and arousal during sleep can induce hyperactivity of the sympathetic nervous system (SNS) in patients with obstructive sleep apnea (OSA), which contributes to the development of hypertension and cardiovascular disease. This study was designed to compare changes in heart rate (HR) and heart rate variability (HRV), both of which reflect the activity of the autonomic nervous system (ANS) in OSA patients before and immediately after continuous positive airway pressure (CPAP) titration.

Subjects and Method Thirty-five OSA patients (47.8 ± 12.3 years) and 16 healthy subjects (43.2 ± 12.5 years) were enrolled in this study. A night CPAP titration was performed on the OSA patients, and HRV was calculated by RR intervals from the electrocardiogram signals during the total sleep time.

Results The mean age of OSA patients was 47.8 years (M:F=34:1), and the control group was 43.3 years (M:F=14:2). The mean AHI of OSA patients was 53.4 ± 31.9 , and decreased 17.3 ± 19.4 after CPAP titration, and 4.3 ± 1.6 in the normal controls. During CPAP titration, the mean HR of OSA patients was 68.0 ± 8.9 , which was significantly higher than that of the normal controls, 59.5 ± 9.0 ($p=0.003$). For HRV, standard deviation of all NN intervals ($p=0.001$), root mean square of the successive NN intervals ($p<0.001$), and low frequency (LF) ($p=0.006$) values were significantly decreased after CPAP titration compared to the baseline. After CPAP titration, LF ($p=0.017$) and LF/HF ($p=0.003$) values were still significantly higher than those of the normal controls.

Conclusion HRV analysis revealed that CPAP titration for one day caused decreased SNS activity but did not induce a balance in ANS when compared to the normal controls.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2022;65(10):594-601

Keywords Continuous positive airway pressure; Heart rate variability; Parasympathetic nervous system; Sleep apnea; Sympathetic nervous system.

서론

폐쇄성 수면무호흡증은 수면 중 상기도의 폐쇄 또는 허탈에 의해 호흡이 중단되는 수면 장애로, 이로 인해 혈액의 산소포화도가 감소하며, 숨을 쉬기 위해 수면 중 각성이 발생하여 수면의 질을 떨어뜨리며 피로, 주간졸림증 등을 유발할 수 있다.¹⁾ 국내에서는 전체 3%의 유병률을 보이며 연령에 따라 최대 30%까지 증가하는 흔한 질환이다.²⁾ 수면무호흡증은 심혈관계 질환 발병률과 깊은 관계가 있는 것으로 알려져 있으며,³⁾ 적절한 치료를 하지 않을 경우 심부전, 뇌졸중, 관상동맥 질환 등의 발생 위험을 증가시킬 수 있다고 알려져 있다.⁴⁾

수면무호흡증 환자에서 심혈관계 질환을 일으키는 요인들 중 하나로 교감신경계 항진이 최근 대두되고 있다.⁵⁻⁷⁾ 건강한 사람에서 수면이 시작되면 호흡수, 심박수, 혈압, 전신 혈관저항은 저하되고, 이러한 변화는 수면이 더 깊은 단계로 진행됨에 따라 더욱 감소한다.⁸⁾ 반면에 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 환자는 수면 중 무호흡이나 각성으로 교감신경계 항진이 자극되어 심박수와 혈압의 증가를 확인할 수 있다.⁹⁾

심박변이도(heart rate variability)는 교감 신경계와 부교감 신경계의 정상적인 상호작용으로 생리적인 심박수 변동이 얼마나 잘 이루어지는지 나타내는 지표로써,¹⁰⁾ 심장의 동성 박동은 규칙적이라는 관념과는 다르게 실제로는 매우 불규칙하며 건강한 사람일수록 이런 불규칙성이 크다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 임상적으로 고혈압, 심근경색 등 심장관련 질환의 경우 유용성이 있다고 알려져 있으며,¹¹⁾ 심박변이도를 이용한 국내외 연구에서 수면무호흡증 환자에서 정상군에 비해 교감신경의 항진과 자율신경계의 불균형을 보인다고 보고하였다.⁵⁻⁷⁾

지속성 기도양압(continuous positive airway pressure)은 수면무호흡증 환자 치료의 표준이다.¹²⁾ 양압기는 중등도에서 중증 수면무호흡증에서 무호흡지수 감소, 산소포화도 개선, 주간 졸음 및 삶의 질을 호전시킨다고 알려져 있으며,¹³⁾ 심박변이도 관련 지표들도 호전시킬 수 있다고 알려져 있다.⁵⁾

본 연구는 중증 및 중등도 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 하루 양압기 압력측정후 심박수와 심박동변이의 변화를 양압기 사용 전, 그리고 정상 대조군과 비교하기 위해 계획되었다.

대상 및 방법

2021년 7월부터 2022년 5월까지 코골이와 수면무호흡증을 주소로 본원 수면센터를 찾은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 포함 기준은 다음과 같다: 1) 19세 이상의 성인 환자, 2) 수면무호흡증으로 진단된 환자(시간당 무호흡-저호흡지수가 5 이상), 3) 양압기 적정압력 측정이 필요하여

시행한 환자로 하였고, 제외 기준으로는 1) 유의한 부정맥, 2) 총 수면시간이 5시간 미만인 경우, 3) 폐쇄성 수면무호흡증과 동반된 불면증이나 기면증(복합수면장애)이 있는 경우는 제외하였다. 이 기준에 따라 총 35명의 폐쇄성 수면무호흡증 환자가 연구에 포함되었다. STOP-BANG 설문지를 이용하여 폐쇄성 수면무호흡증을 선별하였으며, 환자들의 수면의 질과 주관적 졸음을 평가하기 위해 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)와 Epworth Sleepiness Scale (ESS)을 이용하여 평가하였다. 본 연구는 본원 의학연구윤리심의위원회(IRB No. 2022-05-013-001)의 심의 및 승인하에 시행되었다.

정상 대조군

수면질환이 없는 건강한 대조군을 모집하여 수면다원검사를 시행하였다. 선정 기준으로는 1) 코골이가 거의 없거나, 수면무호흡이 목격되지 않고, 2) 주간졸림증상이 없고(ESS < 10점), 3) 수면의 질이 나쁘지 않다고(PSQI < 8점) 본인이나 수면파트너가 증언한 자로 하였고, 제외 기준으로는 1) 수면다원검사상 수면장애가 확인된 경우, 2) 순환교대근무자, 3) 내과적/정신과적으로 심각한 질환이 있는 환자의 경우는 제외하였다.

수면다원검사

Embla N7000 (Natus, Kanata, Canada)을 사용하여 수면기사가 상주하는 수면검사실에서 야간 수면다원검사를 시행하였다. 사용된 센서는 뇌파전극(F3, F4, C3, C4, O1, O2), 안구전위도, 턱과 하지 근전도, 심전도, 흉부 및 복부 운동벨트, 비강 기류, 구강 기류, 맥박 산소측정기 및 신체 위치측정기를 부착하였다. 미국수면의학회(American Academy of Sleep Medicine) 권장 지침에 따라 수면전문가가 결과를 판독하였다. 무호흡은 구강 기류센서를 통해서 최소 10초 동안 기류의 최소 90% 이상의 기류 감소, 저호흡은 비강 기류센서를 통해 각성 또는 산소 불포화와 관련하여 최소 10초 동안 기류의 30% 감소와 3% 이상의 산소포화도 감소로 정의되었다.

양압기 적정압력측정검사

첫번째 야간수면다원검사를 통하여 폐쇄성 수면무호흡증으로 진단된 환자를 대상으로 다른 날 밤에 비강형 양압기를 착용한 채로 수면검사실에서 적정압력을 측정하였다. 최소압력 4 cm H₂O에서 시작하여 5분 이상 관찰하였을 때 2회 이상의 폐쇄성 무호흡, 또는 3회 이상의 저호흡, 또는 5회 이상의 호흡노력과 관련된 각성, 또는 3분 이상의 시끄러운 코골이가 나타나면 압력을 1 cm H₂O씩 올리게 되고 상향-하향

적정을 반복하면서 양와위 렘수면이 나타나면서 폐쇄성 호흡사건이 시간당 5 미만으로 유지할 수 있는 최적의 적정압력을 찾는다.

심박변이도 분석

심박변이도 분석은 야간 총 수면시간동안 Embla N7000의 심전도(electrocardiogram, ECG) 신호에서 피크를 검출한 후 RR (NN) 간격을 구한다. 심전도 신호는 250 Hz로 샘플링 되었다. 아울러 Embla N7000에 내장된 심박동변이 분석 프로그램을 가동하여 시간 영역 지표인 NN 간격, NN 간격의 표준편차(standard deviation of all NN intervals, SDNN), 연속된 NN변이의 제곱 평균값의 루트값(root mean square of the successive NN intervals, RMSSD)을 계산하고, 주파수 영역 지표인 저주파수 대역(low frequency, LF), 초저주파수 대역(very low frequency, VLF), 고주파수 대역(high frequency, HF), 그리고 저주파수 대 고주파수 비율 등을 분석하였다.

통계 분석

SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여, Kolmogorov-Smirnov 정규성 검정 후 정규성을 따르는 연속형 자료는 t-test를 시행하였고, 정규성을 따르지 않으면 Mann-Whitney u-test, 범주형 자료는 카이제곱 검정 또는 Fisher's exact test를 시행하여 분석하고, 짝지은 자료는 paired t-test를 이용하여 검정하였다. 3그룹 비교는 one-way ANOVA 분석을 시행하고 사후분석을 동시에 시행하였다. p 값은 0.05 이하를 유의하다고 판정하였다.

결 과

중증(27명) 및 중등도(8명) 수면무호흡증 환자 총 35명을 연구에 등록시켰으며, 나이와 성별에 맞게 수면무호흡증이 없는 건강한 16명을 대조군에 포함시켰다. 수면무호흡증 환자의 평균나이는 47.8세이며, 남녀비는 34:1로 남성이 많았으며, 대조군은 평균나이 43.3세로 남녀비는 14:2로 구성되었다 (Table 1). 수면무호흡증 환자의 수면의 질 지수(PSQI)는 평균 13.1로 대조군 6.2에 비해 유의하게 높았으며($p<0.001$), 마찬가지로 애플워치 졸림설문지수(ESS)도 평균 11.6으로 대조군 6.5에 비해 유의하게 높았다($p<0.001$). STOP-BANG 점수도 수면무호흡증 환자에서 평균 4.7로, 대조군 2.5보다 유의하게 높았으며($p<0.001$), 평균 체질량지수(body mass index, BMI)도 수면무호흡증 환자에서 28.4 kg/m²로 대조군 24.2 kg/m²에 비해 유의하게 높았다($p=0.002$) (Table 1).

수면다원검사 결과 비교

수면무호흡증 환자의 초기 수면다원검사 결과와 양압기 압력측정시의 수면검사결과, 그리고 정상 대조군의 수면다원검사 결과 값을 Table 2에 나타냈다. 수면무호흡증 환자에서 양압기 압력측정을 받게 되면 총수면시간($p=0.045$), 깊은 서파수면(N3) 비율($p=0.017$), 렘수면 비율($p=0.001$), 평균 산소포화도($p<0.001$), 최저 산소포화도($p<0.001$)는 양압기 착용을 하지 않을 때와 비교하면 유의하게 증가하였다(Table 2). 반면에 렘수면이 나오기까지 시간($p=0.006$), 얇은 수면(N1) 비율($p<0.001$), 전체 AHI 수치($p<0.001$)는 유의하게 감소하였다(Table 2). 양압기 압력측정 시와 정상 대조군을 비교한 결과, 총 수면시간, 수면효율, 수면개시까지 시간, 수면 후 깨어난 시간(wake after sleep onset, WASO), 깊은 서파수면 비율, 렘수면 비율, 평균 산소포화도, 최저 산소포화도에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

수면무호흡증 환자에서 양압기 압력 측정 직후 심박수와 심박수변이 비교

이번 연구에서 사용한 심박수변이 지표는 다음과 같다 (Table 3). 수면무호흡증 환자에서 양압기 압력 측정 직후 렘수면이나 비렘수면 동안에 평균 심박수는 양압기 착용 전과 비교시 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 반면에 심박수변이에서는 시간 영역의 변수의 대표값인 SDNN 값이 양압기 압력 측정 직후 유의하게 감소하였으며($p=0.001$), 부교감활성 지표인 RMSSD 값도 유의하게 감소하였다($p<0.001$). 주파수 영역 변수에서는 SDNN에 해당하는 total power (TP) 값이 유의하게 감소하였고($p=0.010$), 교감신경활성 지표인 LF 값도 유의하게 감소하였다($p=0.006$) (Table 4). 단,

Table 1. Comparison of demographics between OSA patients and healthy controls

	OSA patients (n=35)	Healthy control (n=16)	p-value
Age (year)	47.8±12.3	43.3±12.5	0.223*
Male:female	34:1	14:2	0.229†
HTN	10 (28.6)	3 (18.8)	0.730†
DM	11 (31.4)	1 (6.3)	0.075†
CVD	2 (5.7)	0 (0)	>0.999
PSQI	13.1±6.8	6.2±3.8	<0.001*
ESS	11.6±2.8	6.5±4.1	<0.001*
STOP-BANG	4.7±1.2	2.5±1.7	<0.001*
BMI (kg/m ²)	28.4±4.8	24.2±3.2	0.002*

Data are presented as mean±standard deviation or n (%). *t-test; †Fisher's exact test. OSA, obstructive sleep apnea; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; PSQI, Pittsburgh sleep quality index; ESS, Epworth sleepiness scale; BMI, body mass index

Table 2. Comparison of polysomnographic findings between OSA patient and healthy controls before and after wearing CPAP for one night

	OSA (baseline)	OSA (CPAP_1 day)	Healthy	p-value
TST (min)	327.0±52.2	368.6±89.2*	358.6±55.4	0.045
Sleep efficiency (%)	82.7±12.0	85.1±14.9	84.1±8.0	0.894
Sleep onset (min)	11.5±13.6	15.4±23.2	10.3±6.3	0.734
WASO (min)	56.4±41.1	51.7±49.4	55.4±32.5	0.524
R_latency (min)	147.0±74.8	91.0±78.3‡	145.5±76.7	0.006
N1 (%)	14.7±11.0 [†]	6.7±5.6 [‡]	5.3±2.7	<0.001
N2 (%)	46.8±12.9	43.2±13.4	49.6±8.9	0.200
N3 (%)	11.3±8.8	17.4±9.6*	15.7±7.1	0.017
R (%)	12.3±5.7	19.5±10.0 [‡]	15.7±6.7	0.001
AHI_total	53.4±31.9 [†]	17.3±19.4 [‡]	4.3±1.6	<0.001
SaO ₂ _mean (%)	91.2±4.9 [†]	94.6±1.3 [‡]	95.6±1.3	<0.001
SaO ₂ _nadir (%)	74.7±10.7 [†]	85.7±6.1 [‡]	90.1±3.3	<0.001

* $p < 0.05$ between OSA and CPAP; [†] $p < 0.01$ between OSA and healthy; [‡] $p < 0.01$ between OSA and CPAP. OSA, obstructive sleep apnea; CPAP, continuous positive airway pressure; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset; R, rem sleep; AHI, apnea-hypopnea index; SaO₂, oxygen saturation

Table 3. Parameters of heart rate variability (HRV)

Variables	Description
Time domain analysis of HRV parameters	
RR intervals (ms)	The average of RR intervals (=normal to normal interval; NN intervals)
SDNN (ms)	Standard deviation of all NN intervals
SDNN index (ms)	Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-min segments of the entire recording
SDANN (ms)	Standard deviation of the averages of 5-min NN intervals of the entire recording
RMSSD (ms)	Root mean square of the successive NN intervals
NN50 count	Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording
pNN50 (%)	NN50 count divided by the number of all NN intervals
HRV triangular index	Total number of all NN interval divided by the height of the histogram of all NN intervals in the modal bin)
Frequency domain analysis of HRV parameters	
TP (ms ²)	Total power
VLF (ms ²)	Power in very low frequency range (<0.04 Hz)
LF (ms ²)	Power in low frequency range (0.04–0.15 Hz)
HF (ms ²)	Power in high frequency range (0.15–0.4 Hz)
LF/HF ratio	Ratio of low to high frequency power

부교감신경계 활성도 지표인 HF에서는 유의한 증가를 보이지 않았으며, LF/HF 비율도 양압기 착용 전후 유의한 감소 보이지 않았다(Table 4 and Fig. 1).

수면무호흡증 환자와 정상 대조군의 심박수와 심박변이도 비교

양압기 압력측정 이전의 수면무호흡증 환자의 수면 중 평균 심박수는 68.1회로 정상 대조군 59.5에 비해 유의하게 높았으며($p=0.004$), 렘수면과 비렘수면 중 심박수도 모두 대조군에 비해 유의하게 높았다($p=0.012$, $p=0.003$). 한편, 심박변이도 주파수 영역 분석에서는 교감신경활성 지표인 LF 값이 수면무호흡증 환자에서 유의하게 높았으며($p=0.000$), 교감신

경계와 부교감신경계의 균형을 반영하는 LF/HF 비율도 정상 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다($p=0.001$) (Table 4).

양압기 압력 측정 직후 수면무호흡증 환자와 정상 대조군의 심박수와 심박변이도 비교

양압기 압력 측정 직후 수면무호흡증 환자의 수면 중 평균 심박수는 68.0으로 정상 대조군 59.5에 비해 여전히 높았으며($p=0.003$), 렘수면과 비렘수면 모두에서 정상 대조군에 비해 높게 나타났다($p=0.028$, $p=0.003$). 심박변이도에서는 양압기 압력 측정 직후 부교감신경계 활성지표인 RMSSD 값이 정상 대조군에 비해 수면무호흡증 환자에서 여전히 낮게 측정되었다($p=0.038$). 반면에 교감신경활성 지표인 LF 값은 정

Table 4. Comparison of HR and HRV before and immediately after CPAP titration for OSA patients, and normal controls

Parameters	OSA	OSA (CPAP_1 day)	Controls	p-value
HR_total	68.1±9.5	68.4±8.7	59.5±9.0	0.800
HR_rem	69.9±9.5	69.8±9.4	62.4±9.3	0.952
HR_nrem	67.1±9.5	67.3±8.9	58.4±9.1	0.872
RR (ms)	899.1±118.8*	890.7±109.8†	1024.1±145.9	0.001
SDNN (ms)	87.6±29.3‡	70.3±25.1	86.8±30.1	0.024
SDNN index (ms)	68.6±26.9§	47.8±17.2	62.5±24.1	0.001
RMSSD (ms)	45.6±27.9	31.9±21.1‡	51.6±32.6	0.023
NN50 count	3461.1±3740.8	2269.8±2947.6	4881.4±4918.4	0.064
pNN50 (%)	13.7±15.1	8.2±10.8‡	21.2±22.4	0.021
SDANN (ms)	57.4±27.2	50.0±28.7	62.4±36.6	0.335
HRV_triangular index	16.3±5.4‡	12.9±4.5	15.9±6.2	0.018
TP (ms ²)	63369±44748‡	46483±24197	36916±13690	0.018
VLF (ms ²)	35410±33791	23841±14190	19516±8732	0.044
LF (ms ²)	20479±13339‡	15909±10657	10815±4385	0.016
HF (ms ²)	6674±3855	6071±3529	7835±2822	0.264
LF/HF	3.8±3.4‡	3.3±3.2	1.5±0.8	0.045

* $p < 0.01$ between OSA and controls; † $p < 0.01$ between CPAP and controls; ‡ $p < 0.05$ between OSA and CPAP; § $p < 0.01$ between OSA and CPAP; ¶ $p < 0.05$ between CPAP and controls; * $p < 0.05$ between OSA and controls. OSA, obstructive sleep apnea; CPAP, continuous positive airway pressure; HR, heart rate; HR_nrem, non-rem HR; RR, R to R interval; ms, milli-second; SDNN, standard deviation of all NN intervals; RMSSD, root mean square of the successive NN intervals; NN50, number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording; pNN50, percentage of NN50; SDANN, standard deviation of the averages of 5-min NN intervals over 24 h; HRV, heart rate variability; TP, total power; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

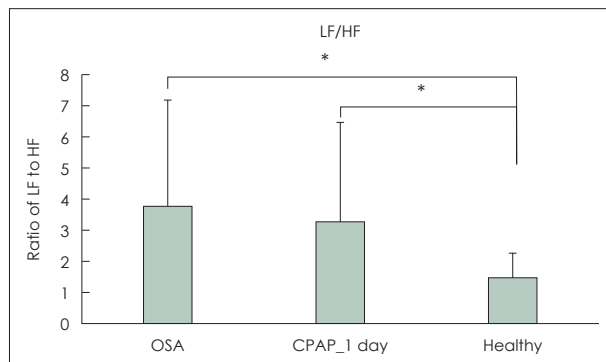


Fig. 1. Comparison of the ratio of LF to HF heart rate variability in OSA patients or normal controls before and immediately after CPAP titration. * $p < 0.01$. LF, low-frequency; HF, high-frequency; OSA, obstructive sleep apnea; CPAP, continuous positive airway pressure.

상 대조군에 비해 여전히 높게 나타났으며($p=0.017$), 교감신경계와 부교감 신경계의 균형을 반영하는 LF/HF 값도 정상화 되지 않고 여전히 높게 나타났다($p=0.003$) (Fig. 1).

고 찰

이번 연구를 통해 수면무호흡증 환자에서 양압기 적정압력을 측정하는 하룻밤동안 평균 심박수와 심박변이도의 변화를 알아볼 수 있었으며, 정상 대조군과 비교하여 양압기 하루 착용한 효과를 비교해 볼 수 있었다. 중증 및 중등도 수

면무호흡증 환자에서 첫날 야간 양압기 착용으로는 평균 심박수에는 유의한 변화는 관찰되지 않았으나, 심박변이도에서는 다수의 지표에서 변화가 관찰되었다. 시간 영역 변수에서는 전체적인 심박변이도를 반영하는 SDNN 값과 부교감신경계를 반영하는 RMSSD, NN50 count, pNN50 값들이 유의하게 감소하였으며, 주파수 영역 변수에서는 교감신경계를 반영하는 VLF, LF 값이 유의하게 감소하였다. 또한 정상 대조군과 하루 양압기를 착용한 수면무호흡증 환자의 비교에서, 비록 무호흡-저호흡지수, 평균 산소포화도, 최저 산소포화도, 총 수면시간, 깊은 서파수면 비율, 렘수면 비율 등은 두 그룹간에 유의한 차이를 보이지 않았으나(Table 2), 양압기 하루 착용으로 수면중 평균 심박수는 대조군과 비슷하지 않고 높게 나타났다. 하지만 실험군과 대조군의 숫자가 적고 대조군이 선택편향(selection bias)되었을 가능성도 배제할 수 없어, 실제 수면무호흡증으로 인한 심박수의 차이인지는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다. 심박변이도 지표들에서는 전체적으로 대조군에 비해 낮게 나왔으며, LF와 LF/HF 비율이 대조군에 비해 유의하게 높게 나와서 정상에 비해 교감신경계 활성화가 아직 정상에 비해 감소하지 않았으며, 부교감신경계 활성화도는 정상에 비해 증가하지 않았음을 보여준다. 따라서 수면다원검사 몇몇 결과값이 정상과 비슷해졌다고 하더라도 자율신경계의 활성화도가 정상화 되기 위해서는 추가 시간이 필요함을 보여준다. 교감신경계 활성화도를 반영하는 지표 중

에서 VLF 값은 양압기 하루 착용으로도 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않을 정도로 감소한 것을 볼 수 있으며, 반면에 LF는 양압기 하루 착용으로는 정상화에 이르지 않는 것을 확인할 수 있었다. 부교감신경 활성도를 반영하는 HF 지표는 위의 지표들과 또다른 패턴을 보여주는데, 양압기 착용 전후에도 HF 값은 유의하게 변화하지 않으며, 양압기를 하루 착용한 경우와 정상 대조군과도 유의한 차이를 보이지 않아 HF 값은 여러 조건에서도 크게 변화하지 않는 것으로 나타났다. 자율신경계의 균형을 나타내는 LF/HF 비율은 양압기 하루 착용으로는 착용 전과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았으며 정상 대조군 값보다도 여전히 높게 나왔다(Fig. 1). 이 결과를 통해 양압기 하루 착용으로는 자율신경계의 정상화가 바로 나타나지는 않음을 알 수 있다.

수면무호흡증 환자를 중기 또는 장기간 양압기 치료 후 심박변이도를 측정하는 다른 연구들을 살펴보면 치료기간과 심박변이도를 측정하는 방식에 따라 상이한 결과를 보여주었다. 10명의 중증 및 중등도의 수면무호흡증 환자들에서 양압기 치료 후 6개월 이상 관찰한 연구에서 3개월까지는 SDNN, LF, HF, LF/HF 심박변이도 변수들의 유의한 변화가 일어나지 않았고, 6개월이 되어서야 SDNN 값만이 깊은 심호흡시에 유의하게 증가하였다고 보고하였다.¹⁴⁾ 위의 연구는 수면시 측정된 심박변이도가 아닌, 주간 5분간의 짧은 심박변이도를 측정한 결과이다. 50명을 대상으로 중증 및 중등도의 수면무호흡증 환자들에서 양압기 치료 후 3개월 후, 주간 10분간 심전도를 이용한 심박변이도와 혈압 및 심박수를 비교한 연구에서 LF/HF 비율과 심박수의 유의한 감소를 보고하였다.¹⁵⁾ 양압기와 구강내장치를 착용한 중증 및 중등도의 수면무호흡증 환자에서 1개월 후 야간 수면다원검사를 통한 심박변이도를 비교한 결과는 양압기를 착용한 그룹에서 HF가 양압기 착용전과 구강내장치를 착용한 그룹보다 오히려 유의하게 감소한 결과를 보여주었으며, LF는 기준점과 구강내장치를 착용한 그룹과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.¹⁶⁾ 2018년에 보고된 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 양압기 치료후 심박변이도 변화를 분석한 메타분석에서, 양압기는 LF 감소에 작은 영향을 미쳤다고 보고하였으나 심박변이도를 측정한 시간에 따라 결과가 다르게 나타났다. 양압기를 착용하지 않은 시간에 측정한 LF 값에는 유의한 감소를 보이지 않았고 양압기를 착용시에 측정한 LF 값에서만 감소 효과를 보였다.¹⁷⁾ 뿐만 아니라 양압기 치료가 HF는 유의하게 변화시키지 않는 것으로 보고하였다.¹⁷⁾ 위의 연구에서는 결론적으로 장기간 양압기 치료가 수면무호흡증 환자에서 LF와 LF/HF 수치를 전반적으로 감소시킬 수 있음을 보여주었다.¹⁷⁾ 하룻밤사이에 급성 양압기 치료효과를 알아본 다른

연구에서는 같은 날 시행한 수면다원검사서 2시간동안 무호흡-저호흡수치가 시간당 15 이상인 55명의 수면무호흡증 환자를 같은 날 동시에 양압기 적정압력측정을 시행하였고, 심전도 데이터를 기반으로 심박동변이를 비교하였다. 같은 날 1일 양압기 치료는 SDNN 값과 LF와 LF/HF를 유의하게 감소시키고 HF를 유의하게 증가시켰다고 보고하였다.¹⁸⁾ 우리 연구 결과와 비교하면, 양압기 착용후 SDNN 값과 LF 값이 유의하게 감소하여 일치된 결과를 보였으나, Efazati 등의 연구와 달리 HF와 LF/HF는 유의한 변화를 보이지 않는 상반된 결과를 보였다. 위의 결과들을 종합하면, 아직 심박동변이의 세부지표들은 양압기 치료후 어느 정도 시간이 경과되어야 일치된 결과를 보여줄지는 불확실한 상태이며, 양압기 치료 시간이나 심박동변이 측정시간 등을 통일시켜야 보다 일관된 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

심박동변이는 자율신경계의 교감신경계 부교감 신경계의 활성도를 반영한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 자율신경계는 부교감신경과 교감신경으로 구성되어 있다. 심박수와 혈압은 이 두 축 사이의 균형에 의해 박동 단위로 조절된다. 자율 신경계의 변화를 평가하는 데에 심박동변이 분석을 적용할 수 있다. 심박동변이는 심장의 박동 간격의 가변성을 특징으로 하며, 일반적으로 ECG 신호에서 추출한 RR 간격(또는 NN 간격)을 사용하여 측정한다. 각 RR 간격은 ECG 신호에서 the complex consisting of Q, R, and S waves (QRS) 콤플렉스의 연속적인 R 피크 사이에 경과된 시간을 나타낸다. RR 간격의 변동은 교감신경 및 미주신경 원심성 활동에 의해 매개되며 생리학적, 병리학적인, 신체적, 심리적 활동에 의해 영향을 받을 수 있다.¹⁹⁾ 심박동변이 분석방법은 측정구간에 따라 5분 내외의 단기분석과 24시간의 장기분석으로 나눌 수 있다. 그러나 무호흡이나 저호흡 등의 호흡사건이 주로 수면 중에 발생한다는 점을 고려할 때, 수면 중에 심박동변이를 수면다원검사를 통해서 측정하는 것이 호흡사건의 영향을 보다 직접적으로 확인할 수 있다는 점에서 의의가 있을 수 있겠다. 우리 연구에서는 야간 수면다원검사 시간이 환자마다 일정하지 않았기 때문에 검사결과를 그대로 받아들이기에는 무리가 있다. 또한 실험군에서는 대조군에 비해 당뇨 환자 비율이 높은 것도 심박동변이에 영향을 줄 수 있다. 아울러 정상 대조군의 체질량지수도 수면무호흡증 환자와는 커다란 차이를 보여 오차를 줄 수 있다. 특히 시간 영역 변수인 SDNN 등의 값은 측정시간이 길수록 값이 크게 나오는 경향이 있어,¹⁹⁾ 측정시간이 다를 경우에는 주파수 영역 분석이 선호된다.¹⁹⁾ 다만 이번 연구에서는 심박동변이의 시간 영역 변수들의 대략적인 추세를 알아보려고 하여 지표를 추가하였다. SDNN 값은 전체적인 심박동변이 값을 대표하고, 교감신경계활성과 부교감

신경계활성도를 합산한 정도를 반영하며, SDANN은 교감신경계활성도를, RMSSD와 NN50c과 pNN50은 부교감신경계활성도를 반영한다.¹⁹⁾ 주파수 영역 분석 지표인 TP는 SDNN과 비슷하게 교감신경계활성과 부교감신경계활성 모두를 반영하며, VLF와 LF는 주로 교감신경계활성도를, HF는 부교감신경계활성도를 반영하면 LF/HF는 교감신경계와 부교감신경계의 균형을 반영한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 최근 메타분석에 따르면 SDNN과 같은 심박동변이가 감소하면 모든 원인으로 인한 사망 및 심혈관 사건의 위험이 더 높은 것으로 나타났으며, 심혈관 사건의 위험이 46% 더 높아진다고 보고하였다.²⁰⁾ 이전 연구에서는 수면무호흡증 환자에서 무호흡-저호흡지수는 LF/HF 비율과 가장 좋은 상관관계를 가진다고 보고하였다.²¹⁾

정상적인 수면과정은 대체로 부교감 신경 조절을 통해 이루어진다.⁸⁾ 수면이 방해받으면 자율신경계 기능이 손상되어 교감신경이 우세해지고 부교감신경 활동이 둔해진다.²²⁾ 특히 수면무호흡증에서 보이는 반복적인 저산소증, 과탄산혈증, 흉강내 음압, 수면 중 각성은 수면 중 교감신경계를 과활성시키고, 부교감신경을 둔화시킬 수 있다.²³⁾ 중증도에서 중증 수면무호흡증에서는 교감신경 과잉활동은 고혈압과 심혈관 질환 발병에 기여하는 주요 요인으로 간주되고 있다.²⁴⁾ 수면무호흡증 환자들의 중증도와 부교감신경계 활성화도 간에 음의 상관관계가 나타나며, 수면무호흡증의 중증도가 경한 경우보다 중증 및 중등도 그룹에서는 더욱 유의한 상관관계를 보여, 부교감신경계의 활성화도가 수면무호흡증을 평가하는 지표가 될 수 있다고 보고하기도 하였다.²⁵⁾

양압기 하루 착용은 수면무호흡증 환자에서 평균 심박수의 변화를 가져오지는 않았지만 심박변이도 지표에는 다양한 변화를 가져왔다. 시간 영역 변수를 통해서 전체적인 자율신경계 활성화도의 감소를 보여주었으며, 주파수 영역 변수에서는 교감신경계 활성화도를 반영하는 VLF와 LF 값이 유의하게 감소함을 확인할 수 있었으며, 자율신경계의 균형을 나타내는 LF/HF 비율은 양압기 하루 착용으로는 유의한 변화를 보여주지 못하는 것으로 나타났다.

Acknowledgments

None

Author Contribution

Conceptualization: Myoung Su Choi. Data curation: Min Woo Kim. Formal analysis: Min Woo Kim. Writing—original draft: Myoung Su Choi. Writing—review & editing: Myoung Su Choi.

ORCID

Myoung Su Choi <https://orcid.org/0000-0003-4553-7808>

REFERENCES

- 1) Lee YJ. Updates of diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders - Focusing on obstructive sleep apnea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2020;59(1):20-4.
- 2) Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1108-13.
- 3) Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(3):243-9.
- 4) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
- 5) Nastalek P, Bochenek G, Kania A, Celejewska-Wójcik N, Mejza F, Śladek K. Heart rate variability in the diagnostics and CPAP treatment of obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol* 2019;1176:25-33.
- 6) Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: A prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8(2):144-9.
- 7) Kim YS, Kim SY, Park DY, Wu HW, Hwang GS, Kim HJ. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Craniofac Surg* 2015;26(5):1592-5.
- 8) Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 1969;3(4):476-85.
- 9) Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome: Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984;323(8369):126-31.
- 10) 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. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81.
- 11) Woo JM. The concept and clinical application for the measurement of heart rate variability. *Korean J Psychosom Med* 2004;12(1):3-14.
- 12) Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-76.
- 13) Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001106.
- 14) Limphanudom P, Chierakul N, Pinyopattarakul N, Nana A, Naruman C, Tangchityongsiva S, et al. Recovery of heart rate variability in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea after 6-month continuous positive airway pressure treatment. *J Med Assoc Thai* 2007;90(8):1530-5.
- 15) Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Saruhara H, et al. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2010;104(6):911-6.
- 16) Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep Breath* 2014;18(4):749-59.
- 17) Guo W, Lv T, She F, Miao G, Liu Y, He R, et al. The impact of continuous positive airway pressure on heart rate variability in obstructive sleep apnea patients during sleep: A meta-analysis. *Heart Lung* 2018;47(5):516-24.
- 18) Efazati N, Rahimi B, Mirdamadi M, Edalatfard M, Tavoosi A. Changes in heart rate variability (HRV) in patients with severe and

- moderate obstructive sleep apnea before and after acute CPAP therapy during nocturnal polysomnography. *Sleep Sci* 2020;13(2): 97-102.
- 19) Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013;117:379-93.
 - 20) Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs* 2020; 22(1):45-56.
 - 21) Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci* 2008;23(2):226-31.
 - 22) Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: A study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6(9):711-7.
 - 23) Ucak S, Dissanayake HU, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli PA. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. *J Sleep Res* 2021;30(4):e13274.
 - 24) Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108(5):396-402.
 - 25) Tabata R, Yin M, Nakayama M, Ikeda M, Hata T, Shibata Y, et al. A preliminary study on the influence of obstructive sleep apnea upon cumulative parasympathetic system activity. *Auris Nasus Larynx* 2008;35(2):242-6.