

폐쇄성 수면무호흡 환자에서 지속성 기도양압술 치료의 순응도에 따른 단기 전신 반응의 차이

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

정종인 · 김수진 · 홍상덕 · 정승규 · 동헌종 · 김효열

Differences of Short-Term Systemic Responses in Obstructive Sleep Apnea Patient by Compliance of Continuous Positive Airway Pressure

Jong In Jeong, MD, Su Jin Kim, MD, Sang Duk Hong, MD,
Seung Kyu Chung, MD, Hun-Jong Dhong, MD and Hyo Yeol Kim, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated apnea, hypopnea, and micro-arousals during sleep. Many studies have described correlations between OSA and multiple systemic diseases, such as cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic diseases. The aim of this study was to determine whether the compliance of continuous positive airway pressure (CPAP) affects the short-term systemic responses in OSA patients.

Methods: Twenty-four newly diagnosed OSA patients were enrolled. All subjects used CPAP for 4 weeks. The subjects were divided into two groups according to the rate of using CPAP over 4 hours per night. Complete blood cell count, coagulation results, blood chemistry, lipid profiles, and pulmonary function results were evaluated at baseline, and were followed up after 4 weeks.

Results: After CPAP treatment, WBC count, hemoglobin, hematocrit, albumin, AST, ALT, Cl, and peak expiratory flow rate (PEFR) were significantly changed in the higher compliance group (n=14), whereas platelet count and triglyceride levels were significantly changed in the lower compliance group (n=10). In multivariate analysis, the changes in WBC count, hemoglobin and hematocrit were statistically significant between the higher compliance and lower compliance groups (p=0.0056, 0.0016, and 0.0051).

Conclusion: The compliance of CPAP affects the short-term systemic responses in OSA patient.

KEY WORDS: OSA · CPAP · Intermittent hypoxia · Oxidative stress · Compliance of CPAP.

서론

폐쇄성 수면무호흡은 상기도 저항이 증가하여 수면 중 반복적으로 호흡이 감소하거나 중단되어 저환기, 무호흡으로 인해 수면 중 각성이 발생하는 질환이다. 대부분 상기도의 해

부학적 특성과 함께 수면시 인두확장근에 대한 신경전달 신호가 감소하여 기도가 좁아지면서 발생하며,¹⁾ 우리나라의 유병율은 남성의 4.5%, 여성의 3.2%로 식생활의 서구화와 노령 인구의 증가로 증가하는 추세이다.²⁾ 폐쇄성 수면무호흡은 많은 연구에서 다양한 전신질환과 연관성이 있는 것으로

논문접수일: 2015년 5월 11일 / 수정완료일: 2015년 6월 19일 / 심사완료일: 2015년 7월 29일

교신저자: 김효열, 06351 서울 강남구 일원로 81 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

Tel: +82-2-3410-1785, Fax: +82-2-3410-3879, E-mail: siamkhy@gmail.com

나타나 있는데, 특히 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 대사성 질환과의 연관성에 대한 연구들이 활발히 이루어지고 있다.³⁾

반복적인 저산소증과 수면 분절은 체내의 산화 스트레스를 증가시키고, 교감신경계의 활성화와 부교감신경계의 둔화를 초래하며, 전신적으로 염증 반응과 혈관내피 기능 이상을 일으켜 다양한 질환의 위험인자로 작용한다.⁴⁾ 이는 혈소판의 활성화와 응집을 증가시켜 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키고, 인슐린 저항성과 이상지질혈증, 대사 증후군과 깊은 연관이 있다.⁵⁾ 또한 비만, 대사 증후군과는 독립적으로 비알코올성 지방간 질환의 위험인자로 작용한다는 보고도 있다.⁶⁾

현재 지속성 기도양압술은 폐쇄성 수면무호흡에 가장 효과적인 치료로 여겨지고 있다. 지속성 기도양압술은 수면 호흡 중에 상기도가 좁아지지 않게 유지시켜줌으로써 코골이, 수면 중 각성, 주간 기면 등의 임상 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 수면 호흡 중 지속적으로 기류를 통해 상기도에 양압을 가하기 때문에 실제 환자의 순응도는 63~90%로 다양하게 나타나며,⁷⁾ Weaver 등은 지속성 기도양압술 치료의 수면 증상 호전 정도는 하루 평균 사용시간과 밀접한 상관 관계가 있다고 하였다.⁸⁾ 최근에는 지속성 기도양압술 치료를 시행한 이후 수면 관련 증상 외에도, 폐쇄성 수면무호흡과 연관되어 발생하는 전신 염증 반응이나 혈소판 기능, 지질 대사 이상 등도 호전되었다는 결과들이 보고되고 있다.⁹⁻¹²⁾

이에 저자들은 지속성 기도양압술을 시행받은 폐쇄성 수면무호흡 환자들을 대상으로 순응도가 수면 이외에 단기적인 전신 치료 반응에 미치는 영향에 대해서 연구하였다.

대상 및 방법

2013년 12월부터 2014년 7월까지 삼성서울병원 건강검진 센터에 건강검진을 위해 내원한 환자 중, 주간 기면, 수면장애, 코골이 및 수면무호흡 증상을 호소하는 경우 수면다원검사를 함께 시행하였으며, 그 결과 실제로 폐쇄성 수면무호흡이 새로 진단되어(무호흡 저호흡 지수 $\geq 5/\text{hr}$) 이비인후과에 의뢰된 환자 중, 무호흡 저호흡 지수가 $15/\text{hr}$ 이상으로 치료가 필요해 지속성 기도양압술을 4주간 시행하였던 24명을 대상으로 삼성서울병원 임상 시험 윤리 위원회의 승인을 얻어 진행하였다. 연구 기간 동안 고혈압, 당뇨, 간염 등 전신 질환으로 약물 치료를 받고 있거나 과거력이 있는 환자 또는 이비인후과 진료에서 비중격만곡증, 비염 등의 비강 내 병변이 확인된 환자, 안면 기형이 있는 환자는 연구 대상에

서 제외하였다.

수면다원검사는 표준 수면다원검사기(Alice3, Healthdyne Technologies, Marietta, GA, USA)를 사용하여, 뇌파검사, 안구운동, 비강과 구강을 통한 호흡 기류, 흉부와 복부의 호흡 운동, 혈중산소포화도, 턱과 하지의 근전도를 측정하여 평가하였다. 무호흡은 비강과 구강을 통한 호흡 기류가 10초 이상 정지한 경우로 정의하였고, 저호흡은 호흡 기류가 10초 이상 50% 이하로 감소하면서 혈중 산소포화도가 4% 이상 감소한 경우로 정의하였다.

대상 환자들은 4주간 지속성 기도양압기(S9 series, ResMed, Sydney, Australia)를 사용하였다. 지속성 기도양압술 치료를 시작하기에 전, 각 환자들에게 맞추어 마스크를 조절하였고, 수면다원검사 결과를 바탕으로 처방된 지속성 기도양압술 압력에서부터 시작하여, 환자의 수면을 방해하지 않으면서 무호흡이 사라지도록 적정 압력을 조절하였다. 각 환자들의 적정 압력이 결정된 후, 4주간 지속성 기도양압술 치료를 시행하였고, 4주 동안의 하루 평균 사용시간을 조사하여 평균 사용시간이 4시간 미만인 환자는 저순응도 군(10명)으로, 평균 사용시간이 4시간 이상인 환자는 고순응도 군(14명)으로 각각 나누어 비교분석 하였다. 지속성 기도양압술 치료 전 전혈구 검사(Complete blood cell count), 혈액 응고 검사(Coagulation test), 혈액 화학 검사(Blood chemistry), 혈중 지질 검사(Lipid profile)와 폐기능 검사(Pulmonary function test)의 기저 수치는 8시간 금식 후 시행되었던 기존의 건강 검진 시행로부터 얻었고, 4주간의 치료를 시행한 후에도 건강 검진 프로토콜과 동일한 방법으로 추적 검사를 시행하여, 각 수치의 변화를 비교함으로써 지속성 기도양압술 치료에 대한 단기 전신 반응을 평가하였다.

각 지수에 대한 통계처리는 SAS(version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) 프로그램을 이용하였으며 4주간의 지속성 기도양압술 치료 전후 측정된 각 군의 검사 수치들은 정규성 검정(Shapiro-Wilks test)을 시행하여 정규 분포를 따르는 수치들은 대응표본 t-검정(Paired t-test)을, 정규 분포를 따르지 않는 수치들은 Wilcoxon 부호 순위 검정(Wilcoxon signed ranks test)을 시행하였다. 각 군에서 유의하게 변화한 수치들의 경우, 지속성 기도양압술 치료 순응도와와의 연관성을 보기 위해 단변수 분석을 시행하였고, 정규 분포를 따르는 수치들은 t-검정을, 정규 분포를 따르지 않는 수치들은 Wilcoxon 순위 합계 검정(Wilcoxon rank sum test)을 시행하였다. 또한 성별, 연령, 기저 체질량 지수, 기저 무호흡 저호흡 지수의 영향을 보정하기 위해 다중 변수 분석을 시행하였고, 마찬가지로 정규 분포를 따르는 수치들은 다중 선형 회

귀 분석(Multiple linear regression analysis)을, 정규 분포를 따르지 않는 수치들은 다중 중위 회귀 분석(Multiple median regression analysis)을 시행하였다. 모두 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

전체 대상환자의 나이는 평균 48.5 ± 12.6 세이고, 저순응도 군은 평균 48.0 ± 16.5 세, 고순응도 군은 평균 48.8 ± 9.5 세였다. 전체의 성별은 남자 21명, 여자 3명이었고, 저순응도 군은 남자 9명, 여자 1명, 고순응도 군은 남자 12명, 여자 2명으로 두 군 간의 나이, 성별 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.8839$, 1.000). 지속성 기도양압술 치료를 시행하기 전 측정된 체질량 지수는 저순응도 군 26.6 ± 2.9 kg/m², 고순응도 군 27.0 ± 3.8 kg/m²이었고($p=0.8836$), 허리둘레는 저순응도 군 92.5 ± 6.2 cm, 고순응도 군 95.7 ± 8.3 cm이었고($p=0.5003$), 양와위 목둘레는 저순응도 군 40.2 ± 2.6 cm, 고순응도 군 42.0 ± 3.6 cm이었고($p=0.1926$), 좌위 목둘레는 저순응도 군 39.0 ± 2.4 cm, 고순응도 군 40.2 ± 3.3 cm($p=$

0.3245)으로 두 군의 체질량 지수 및 신체 측정 결과는 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 수면다원 검사에서 저순응도 군의 무호흡 저호흡 지수는 36.3 ± 16.7 /hr인데 반해 고순응도 군은 63.9 ± 22.0 /hr로 저순응도 군에 비해 유의하게($p=0.0077$) 높은 결과를 보였다(Table 1). 저순응도 군의 지속성 기도양압술 하루 평균 사용시간은 154.3 ± 69.8 분, 하루 4시간 이상 사용한 비율은 평균 $30.0 \pm 17.7\%$ 였고, 고순응도 군의 하루 평균 사용시간은 321.1 ± 42.4 분, 하루 4시간 이상 사용율은 평균 $79.3 \pm 13.0\%$ 였다.

지속성 기도양압술 치료 후 무호흡 저호흡 지수는 저순응도 군에서 4.3 ± 4.8 /hr로, 고순응도 군에서 2.2 ± 1.6 /hr로 두 군 모두 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게($p=0.0002$, $p<0.0001$) 호전되었다. 특히 저순응도 군은 32.0 ± 17.3 /hr가 감소한 것에 비해 고순응도 군은 61.7 ± 21.5 /hr가 감소하여 유의하게($p=0.0015$) 높은 치료 효과를 보였다. 산소 포화도 수치의 경우, 저순응도 군은 치료 전 $83.3 \pm 8.1\%$ 에서 치료 후 $90.0 \pm 3.0\%$ 로, 고순응도 군은 치료 전 $77.3 \pm 10.8\%$ 에서 치료 후 $90.8 \pm 3.4\%$ 로, 두 군에서 모두 유의하게($p=0.0262$, 0.0003) 증가하였으나 증가 폭은 두 군 간의 유의한 차이를 보이지

Table 1. Baseline characteristics of higher compliance group and lower compliance group

Variable	Total (n=24)	Lower compliance group (n=10)	Higher compliance group (n=14)	p-value
Age (years)	48.5 ± 12.6	48.0 ± 16.5	48.8 ± 9.5	0.8839
Male : Female	21 : 3	9 : 1	12 : 2	1.0000
BMI	26.9 ± 3.4	26.6 ± 2.9	27.0 ± 3.8	0.8836
Waist circumference (cm)	94.4 ± 7.5	92.5 ± 6.2	95.7 ± 8.3	0.5003
Neck circumference (cm)				
At supine	41.2 ± 3.3	40.2 ± 2.6	42.0 ± 3.6	0.1926
At sitting	39.7 ± 3.0	39.0 ± 2.4	40.2 ± 3.3	0.3245
AHI	52.4 ± 23.9	36.3 ± 16.7	63.9 ± 21.9	0.0077*

*: $p<0.05$. BMI: body mass index (kg/m²), AHI: apnea-hypopnea index (/hr)

Table 2. The changes of complete blood cell count and coagulation test after 4 weeks CPAP treatment

Variable	Lower compliance group			Higher compliance group		
	Baseline	After	p-value	Baseline	After	p-value
Complete blood cell count						
WBC	6.8 ± 1.9	6.7 ± 2.1	0.7879	8.0 ± 1.7	7.0 ± 1.4	0.0038
RBC	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.8566	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.5	0.1285
Hb	15.0 ± 1.4	15.1 ± 1.5	0.8227	15.4 ± 1.2	14.8 ± 1.1	0.0006
Hct	43.7 ± 3.2	44.1 ± 4.0	0.2611	44.8 ± 2.8	43.9 ± 2.4	0.0381
Plt	219.2 ± 33.1	205.9 ± 32.1	0.0046	232.9 ± 66.7	245.0 ± 54.2	0.8000
Coagulation test						
PT	13.1 ± 0.6	13.0 ± 0.6	0.2402	12.6 ± 0.7	12.6 ± 0.5	0.7579
INR	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.2602	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.7904
aPTT	35.8 ± 3.2	34.7 ± 3.5	0.3663	37.6 ± 5.1	37.2 ± 5.4	0.3547

WBC: white blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$), RBC: red blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Hb: hemoglobin (g/dl), Hct: hematocrit (%), Plt: platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$), PT: prothrombin time (sec), INR: international normalized ratio of PT, aPTT: activated partial thromboplastin time (sec)

않았다.

4주간의 지속성 기도양압술 치료 전후 시행한 전혈구 검사, 혈액 화학 검사, 혈중 지질 검사 및 폐기능 검사 결과는 각각 다음과 같다(Table 2 and 3). 전혈구 검사 상, 백혈구 수치는 저순응도 군에서 치료 전 $6.8 \pm 1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 치료 후 $6.7 \pm 2.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 통계적으로 유의한 변화를 보이지는 않았으나, 고순응도 군에서는 치료 전 $8.0 \pm 1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, 치료 후 $7.0 \pm 1.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 유의하게($p=0.0038$) 감소하였다. 적혈구 수치는 두 군 모두 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나, 혈색소 수치와 적혈구 용적률은 고순응도 군에서 각각 치료 전 15.4 ± 1.2 g/dL, $44.8 \pm 2.8\%$, 치료 후 14.8 ± 1.1 g/dL, $43.9 \pm 2.4\%$ 로 통계적으로 유의하게($p=0.0006$, 0.0381) 감소하였다. 혈소판 수치는 저순응도 군에서 치료 전 $219.2 \pm 33.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 치료 후 $206.0 \pm 32.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 통계적으로 유의하게($p=0.0046$) 감소하였으나, 혈액 응고 검사 상에서는 두 군 모두 유의한 변화를 보이지 않았다.

혈액 화학 검사 상에서는, 알부민 수치가 고순응도 군에서 치료 전 4.6 ± 0.3 g/dL, 치료 후 4.5 ± 0.3 g/dL로 유의하게($p=0.0218$) 감소하였고, AST 수치와 ALT 수치도 고순응도 군에서 각각 치료 전 29.5 ± 8.4 IU/L, 43.8 ± 21.9 IU/L, 치료 후 24.7 ± 8.5 IU/L, 33.1 ± 19.5 IU/L로 유의한($p=0.0084$, 0.0027) 감소를 보였다. 혈액 요소 질소 수치와 크레아티닌 수치는 두 군에서 모두 유의한 변화를 보이지 않았고, 전해질 중 Na와 K 수치는 두 군에서 모두 유의한 변화를 보이

지 않았으나 Cl 수치는 고순응도 군에서 치료 전 101.8 ± 1.8 mmol/L, 치료 후 103.4 ± 2.1 mmol/L로 유의하게($p=0.0124$) 증가하였다. 공복 혈당치는 두 군에서 모두 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈중 지질 검사 상, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 수치는 두 군에서 모두 유의한 변화를 보이지 않았으나, 중성 지방 수치는 저순응도 군에서 치료 전 193.2 ± 154.4 mg/dL, 치료 후 233.6 ± 163.1 mg/dL로 통계적으로 유의하게($p=0.0306$) 증가하였다.

폐기능 검사 상, 노력성 폐활량과 노력성 호기 폐활량은 두 군에서 모두 유의한 변화가 없었으나 최대 호기 유속은 고순응도 군에서 치료 전 9.4 ± 2.4 l/sec, 치료 후 8.4 ± 2.8 l/sec로 유의하게($p=0.0295$) 감소하였다.

지속성 기도양압술 치료 전후 유의한 변화를 보였던 검사 수치들이 치료 순응도에 따라 차이를 보이는지 단변수 분석을 시행한 결과(Table 4), 백혈구 수치의 변화는 두 군 간의 차이가 통계적으로 유의하지 않았고($p=0.1258$), 혈색소 수치와 적혈구 용적률 수치의 변화는 고순응도 군이 저순응도 군에 비해 더 유의하게($p=0.0019$, 0.0251) 감소한 것으로 나타났다. 혈소판 수치의 변화는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.0645$). 알부민 수치와 AST 수치의 변화는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.5578$, 0.2164), ALT 수치의 변화는 고순응도 군이 저순응도 군에 비해 통계적으로 유의하게($p=0.0418$) 감소하였다. Cl 수치와 중성 지방 수치, 최대 호기 유속의 변화는 모두 두 군 간의 차이가 통계

Table 3. The changes of blood chemistry and lipid profile after 4 weeks CPAP treatment

Variable	Lower compliance group			Higher compliance group		
	Baseline	After	p-value	Baseline	After	p-value
Blood chemistry						
Alb	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.2	0.3809	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.3	0.0218*
AST	24.9 ± 12.9	23.2 ± 8.0	0.3923	29.5 ± 8.4	24.7 ± 8.5	0.0084*
ALT	28.0 ± 17.5	25.6 ± 16.7	0.2610	43.8 ± 21.9	33.1 ± 19.5	0.0027*
FBS	98.6 ± 11.2	105.7 ± 15.7	0.2028	105.0 ± 20.9	105.0 ± 9.3	1.0000
BUN	15.1 ± 5.4	14.3 ± 4.9	0.2727	15.9 ± 3.9	13.8 ± 2.9	0.1332
Cr	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.7109	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.9069
Na	140.7 ± 1.6	140.7 ± 2.4	0.8633	139.8 ± 1.4	141.0 ± 2.1	0.1085
K	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.5120	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	0.3928
Cl	103.0 ± 1.1	103.0 ± 1.7	1.0000	101.8 ± 1.8	103.4 ± 2.1	0.0124*
Lipid profile						
T-Chol	188.3 ± 33.4	181.6 ± 44.5	0.4231	198.9 ± 43.2	192.7 ± 32.6	0.2526
TG	193.2 ± 154.4	233.6 ± 163.1	0.0306*	204.8 ± 117.5	199.6 ± 70.8	0.8435
HDL-C	48.8 ± 16.6	45.1 ± 10.6	0.6563	49.4 ± 11.4	47.7 ± 11.8	0.1003
LDL-C	120.8 ± 34.6	111.8 ± 40.1	0.1043	126.7 ± 39.2	121.7 ± 34.1	0.3654

*: $p < 0.05$. Alb: albumin (g/dL), AST: aspartate transaminase (IU/L), ALT: alanine transaminase (IU/L), FBS: fasting blood sugar (mg/dL), BUN: blood urea nitrogen (mg/dL), Cr: creatinine (mg/dL), Na: sodium (mmol/L), K: potassium (mmol/L), Cl: chloride (mmol/L), T-Chol: total cholesterol (mg/dL), TG: triglyceride (mg/dL), HDL-C: high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), LDL-C: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

Table 4. Univariable analysis of the significantly changed parameters after 4 weeks CPAP treatment with t-test and Wilcoxon rank sum test

Variable	Lower compliance group	Higher compliance group	p-value
ΔWBC	-0.1±1.6	-1.0±1.1	0.1258
ΔHb	0.0±0.3	-0.6±0.5	0.0019*
ΔHct	0.5±1.2	-1.0±1.6	0.0251*
ΔPit	-13.3±11.3	12.1±52.7	0.1497
ΔAlb	-0.1±0.2	-0.1±0.1	0.5578
ΔAST	-1.7±6.0	-4.8±5.8	0.2164
ΔALT	-2.4±6.3	-10.6±10.8	0.0418*
ΔCI	0.0±1.7	1.6±2.0	0.0583
ΔTG	40.4±49.9	-5.2±96.9	0.1876
ΔPEFR	0.3±1.3	-1.1±1.8	0.0570

※: p<0.05. Δ: change of parameter (after-baseline), PEFR: peak expiratory flow rate (l/sec)

Table 5. Multivariable analysis of the significantly changed parameters after 4 weeks CPAP treatment with multiple linear regression analysis and multiple median regression analysis

Variable	Regression coefficient	Standard error	t-statistics	p-value
Age, sex, baseline AHI, and baseline BMI adjusted model				
Compliance group				
ΔWBC	-1.85	0.59	-3.14	0.0056*
ΔHb	-0.75	0.20	-3.72	0.0016*
ΔHct	-2.29	0.72	-3.18	0.0051*
ΔPit	2.72	17.28	0.16	0.8767
ΔAlb	-0.07	0.07	-0.99	0.3354
ΔAST	-1.48	3.14	-0.47	0.6431
ΔALT	-7.13	5.04	-1.41	0.1743
ΔCI	1.66	1.06	1.56	0.1359
ΔTG	-56.30	56.72	-0.99	0.3341
ΔPEFR	-2.04	1.35	-1.51	0.1476

※: p<0.05

적으로 유의하지 않았다(p=0.0583, 0.1876, 0.0570).

저순응도 군과 고순응도 군은 지속성 기도양압술 치료 전 기저 무호흡 저호흡 지수에서 유의한 차이를 보였으므로, 이를 보정하기 위해 다중 선형 회귀 분석을 시행하였다. 기저 무호흡 저호흡 지수 외에도, 성별, 연령, 기저 체질량 지수를 함께 보정하여 저순응도 군과 고순응도 군의 지속성 기도양압술 치료 전후 변화를 분석한 결과, 고순응도 군은 저순응도 군에 비해 백혈구 수치, 혈색소 수치, 적혈구 용적률 수치가 더 유의하게(p=0.0056, 0.0016, 0.0051) 감소한 것으로 나타났다(Table 5).

고 찰

폐쇄성 수면무호흡에서 나타나는 반복적인 저산소증과 수면분절은 체내 산화 스트레스를 증가시키고 자율신경계에 영향을 미쳐 전신의 다양한 기관에 영향을 미치는 것으로 알

려져 있다.⁴⁾⁵⁾ 특히 저산소증은 폐쇄성 수면무호흡과 연관된 질환들에서 중요한 병태생리로 작용한다. 폐쇄성 수면무호흡에서 나타나는 저산소증은 저산소 상태가 지속되는 것이 아니라 저산소 상태와 산소 재공급 상태의 주기가 반복되기 때문에 활성 산소가 증가하게 되고 HIF-1, NF-κB를 활성화시켜 조직의 염증 반응을 촉진시킨다. 이러한 허혈 재관류 손상은 전신적인 염증 반응과 혈관 내피 기능 이상을 초래하여 다양한 장기에 만성적인 영향을 미치게 된다.¹³⁾

폐쇄성 수면무호흡이 면역체계에 미치는 영향에 대해서 활발히 연구되어 왔다. 폐쇄성 수면무호흡은 중성구 생존을 연장시키고, 단핵구와 림프구 생성을 증가시킬 뿐만 아니라 이들의 기능 활성화에도 영향을 미쳐 TNF-α, IL-6, IL-8, C 반응 단백 등의 생성을 증가시키고, 조직의 염증 반응을 지속시킨다.¹⁴⁾ Steiropoulos 등은 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 지속성 기도양압술 치료를 시행함으로써 림프구 수치와 TNF-α 수치가 감소한다고 하였고,⁹⁾ 본 연구에서도 지속성

기도양압술 치료 후 고순응도 군의 백혈구 수치는 유의하게 감소하였고, 저순응도 군에 비해서도 유의하게 감소하였음을 확인할 수 있었다.

적혈구 용적률 증가와 혈소판의 활성화, 응집의 증가는 다양한 연구에서 폐쇄성 수면무호흡이 혈액학적으로 영향을 미친 대표적인 결과들로 보고되고 있다.¹⁵⁾ 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 나타나는 적혈구 용적률 증가는 저산소증에 의한 적혈구 형성인자의 증가에 영향을 받기도 하지만, 혈장 분포를 조절하는 심방 나트륨 이노 펩타이드(atrial natriuretic peptide)나 레닌-안지오텐신-알도스테론 축의 교란과 세포막 투과성 증가로 인한 혈장량 감소에 영향도 받으며, 이러한 변화는 지속성 기도양압술 치료시 정상화 된다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 또한 폐쇄성 수면무호흡에서 교감신경계의 활성화로 증가된 카테콜아민과 간헐적인 저산소증에 의한 허혈 관류 손상은 모두 혈소판 활성화와 응집에 영향을 미치는데, 이는 폐쇄성 수면무호흡이 심혈관계 질환에 영향을 미치는 중요한 기전으로 여겨진다.⁴⁾ Varol 등은 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 혈소판 수치가 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있으나 6개월 간의 지속성 기도양압술 치료 후 기저치보다 유의하게 다시 증가하였음을 보고하였다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 고순응도 군의 혈색소 수치와 적혈구 용적률은 치료 후 유의하게 감소하였고, 저순응도 군에 비해서도 유의하게 감소하였는데, 이는 폐쇄성 수면무호흡증으로 인해 상대적으로 높게 유지되던 혈색소 수치와 적혈구 용적률이 정상화된 것으로 보인다. 혈소판 수치는 고순응도 군에서 치료 후 기저치 보다 증가하지는 않았으나, 저순응도 군에서는 오히려 기저치보다 유의하게 감소하였는데, 지속성 기도양압술 치료에 의한 혈소판 증가 효과가 나타나려면 좀더 장기간의 치료가 필요할 것으로 생각되고, 특히 저순응도 군에서는 지속성 기도양압술의 치료 효과가 제대로 나타나지 못해 폐쇄성 수면무호흡증에 의한 혈소판 감소도 호전되지 못한 것으로 생각된다. 또한 고순응도 군에서 치료 후 알부민 수치가 유의하게 감소한 것은, 감소되어있던 혈장량이 정상화 되면서 나타난 상대적 변화로 생각된다.

폐쇄성 수면무호흡에서 산화 스트레스에 의한 간세포 손상이, 비만이나 인슐린 저항성, 지질대사 이상과는 독립적인 비알코올성 간질환의 위험인자로 작용한다고 알려져 있고, Tanne 등과 Norman 등의 연구에서도 폐쇄성 수면무호흡에 의한 저산소증과 간세포 손상과의 연관성이 나타났다.⁶⁾¹¹⁾ Chin 등은 폐쇄성 수면무호흡 환자에 대해 지속성 기도양압술 치료 후 AST 수치가 감소하였다고 하였으나,¹⁰⁾ 현재까지 시행된 2개의 무작위 통제 연구에서는 모두 간효소 수치

의 변화는 관찰되지 않았다.⁶⁾ 본 연구에서는 고순응도 군에서 AST 수치와 ALT 수치 모두 치료 후 유의하게 감소하였고, 특히 ALT 수치는 단변수 분석 상에서 저순응도 군에 비해 유의하게 감소한 것으로 나타났으나, 이에 대한 효과를 증명하기 위해서는 앞으로 대규모 무작위 통제 연구가 필요할 것으로 생각된다.

많은 연구들에서 폐쇄성 수면무호흡증이 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 대사 증후군과 연관되어 있음이 밝혀졌으나 지속성 기도양압술이 지질 대사와 관련된 생물학적 지표들을 개선할 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다.⁴⁾¹²⁾ Robinson 등과 Phillips 등이 시행한 무작위 통제 연구에서 지속성 기도양압술 치료 후 총 콜레스테롤 수치, 혹은 총 콜레스테롤 수치와 중성 지방 수치가 감소하였으나,¹⁸⁾¹⁹⁾ 다른 대부분의 무작위 통제 연구에서는 혈당이나 지질 대사와 관련된 지표들과 무관한 것으로 나타나 아직까지 지속성 기도양압술 치료가 폐쇄성 무호흡 환자의 당 대사나 지질 대사에 미치는 영향은 제한적인 것으로 생각된다.⁴⁾²⁰⁾ 본 연구에서도 공복 혈당이나 지질검사 수치 변화는 대부분 통계적으로 유의하지 않았고, 중성 지방 수치는 저순응도 군에서 오히려 증가하였다.

기존의 연구들에서 폐쇄성 수면 무호흡증과 만성 폐쇄성 폐질환이나 천식과의 연관성들이 밝혀져 있고, 지속성 기도양압술이 이런 호흡기 질환의 경과를 호전시키는 것으로 보고되어 있다.³⁾ 본 연구에서 지속성 기도양압술을 시행한 후 고순응도 군의 최대 호기 유속이 감소하는 결과를 보였으나, 노력성 폐활량이나 노력성 호기 폐활량에서는 별다른 차이를 보이지 않고, 단변수 분석이나 다변수 분석에서 의미있는 결과를 보이지 않았으므로 임상적 의미는 제한적인 것으로 생각된다.

저자들은 본 연구를 통해서 4주간의 단기적인 지속성 기도양압술 치료 후 나타나는 전신 반응의 변화 양상과 거기에 순응도가 미치는 영향에 대해 살펴 보았다. 지속성 기도양압술의 치료 순응도가 높은 경우, 4주간의 치료 후 염증 상태나 혈액학적 소견, 간효소 및 지질 대사 지표 등이 호전되는 양상을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구는 24명의 한정된 대상 내에서 진행되어 두 군 간의 기저 무호흡 저호흡 지수가 차이를 보였고, 심각한 전신 질환을 가지고 있거나 치료 중인 환자는 연구 대상에서 제외됨으로써 검사 수치 변화의 추세가 대부분 정상 범위 내에서 확인 되었다. 또한 단기간의 지속성 기도양압술 치료 후 나타난 변화이므로, 이를 토대로 장기 치료 시의 누적 효과를 바로 기대하기는 어렵다는 한계가 있다. 따라서 앞으로 지속성 기도양압술이 폐쇄성 수

면무호흡증과 연관된 전신 질환의 실제 질병 상태를 호전시킬 수 있는지에 대해서 추가적인 장기간 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

폐쇄성 수면무호흡 환자에서 지속성 기도양압술 치료는 환자의 염증 상태, 혈액학적 변화, 간효소 및 지질 대사 지표와 같은 전신 반응에 유의한 영향을 미친다. 하지만 이는 치료 순응도에 많은 영향을 받으며, 치료 순응도가 높을 때 전신 반응의 호전을 기대할 수 있다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면무호흡 · 지속성 기도양압술 · 간헐적 저산소증 · 산화 스트레스 · 지속성 기도양압술 순응도.

REFERENCES

- 1) Chung YS. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *J Rhinol* 2009;16:87-90.
- 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;170:1108-13.
- 3) Mo JH. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Diseases. *J Rhinol* 2013;20:8-12.
- 4) Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamié R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015;21:23-38.
- 5) Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:25-34.
- 6) Kohler M, Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure and liver enzymes in obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial. *Respiration* 2009;78:141-6.
- 7) Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am* 2004;88:611-30, viii.
- 8) Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711-9.
- 9) Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizi O, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009;32:537-43.
- 10) Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003;114:370-6.
- 11) Norman D, Bardwell WA, Arosemena F, Nelesen R, Mills PJ, Lored JS, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:121-6.
- 12) Lin MT, Lin HH, Lee PL, Weng PH, Lee CC, Lai TC, et al. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2015;19:809-17.
- 13) Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015;147:266-74.
- 14) Karamanlı H1, Özol D, Ugur KS, Yıldırım Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath* 2014;18:251-6.
- 15) Sökücü SN, Özdemir C, Dalar L, Karasulu L, Aydın S, Altın S. Complete blood count alterations after six months of continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10:873-8.
- 16) Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003;7:403-11.
- 17) Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets* 2011;22:552-6.
- 18) Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-82.
- 19) Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:355-61.
- 20) Schlatzer C, Schwarz EI, Kohler M. The effect of continuous positive airway pressure on metabolic variables in patients with obstructive sleep apnoea. *Chron Respir Dis* 2014;11:41-52.