

# 수면호흡장애가 있는 소아의 타액 알파 아밀라아제 수준과 심박동률 변이도 간 상관관계

가톨릭대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

황세환 · 이흥구 · 김래형 · 이수형 · 고기범 · 박찬순

## Correlation Between Salivary Alpha-Amylase Level and Heart Rate Variability in Pediatric Subjects with Sleep-Disordered Breathing

Se-Hwan Hwang, MD, Heung-Ku Lee, MD, Rae-Hyung Kim, MD,  
Soo-Hyung Lee, MD, Gibeom Ko, MD and Chan-Soon Park, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background and Objectives:** The aim of this study was to evaluate the relationship between salivary alpha-amylase (sAA) and heart rate variability (HRV) indices in SDB children based on objective parameters of polysomnography (PSG).

**Materials and Method:** This prospective study enrolled 67 children who underwent a physical examination and full-attended in-lab PSG with continuous electrocardiographic signal. The sAA were measured at night before PSG and in the early morning after PSG.

**Results:** The subjects were divided into control [ $n=26$ , apnea-hypopnea index (AHI) $\leq 1$ ] and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS,  $n=41$ , AHI $> 1$ ) groups; the OSAS group was subdivided into mild ( $1 < \text{AHI} \leq 5$ ), moderate ( $5 < \text{AHI} \leq 10$ ), and severe ( $10 < \text{AHI}$ ) groups. The severe OSAS group was significantly different from the control and other OSAS subgroups in terms of the ratio between the low- and high-frequency components (LF/HF ratio) among the HRV indices. The LF/HF ratio was positively correlated with the sAA ratio and sAA subtraction ( $r=0.271$ ;  $r=0.347$ ).

**Conclusion:** Although both HRV and sAA were useful methods of predicting severe OSAS in children, a weak correlation between HRV and sAA was shown in pediatric OSAS subjects. Therefore, HRV and sAA may be independent parameters revealing different aspects of pediatric OSAS.

**KEY WORDS:** Child · Heart rate · Saliva · Alpha-Amylases · Sleep apnea syndromes · Correlation · Polysomnography.

## 서 론

수면호흡장애(sleep-disorder breathing, SDB)는 소아에서 유병률이 0.7~13.0%에 이르는 흔한 질환이다.<sup>1)</sup> 수면무호흡증(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)은 심혈관계

장애, 신경인지장애, 행동장애, 학습장애 등과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 특히, 고혈압, 심박동률 변화, 심장 형태의 이상 등 많은 심혈관계 질환이 소아 수면무호흡증 환자들에서 보고되었다.<sup>2-9)</sup> 이에 대해서 자율신경계 균형의 붕괴가 심혈관계 합병증의 유발 기전 중 하나로 제시

논문접수일: 2015년 10월 12일 / 수정완료일: 2015년 12월 15일 / 심사완료일: 2016년 2월 22일

교신저자: 박찬순, 16247 경기도 수원시 팔달구 중부대로 93 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 이비인후-두경부외과학교실

Tel: +82-31-249-8304, Fax: +82-31-257-3752, E-mail: pcs0112@catholic.ac.kr

이 연구에 대한 재정적인 지원은 Alumni of Department of Otolaryngology-HNS, Catholic University of Korea, College of Medicine and the Catholic Medical Center Research Foundation 에 의해 이루어졌다. 통계적인 자료는 Department of Biostatistics of the Catholic Research Coordinating Center에 의해 이루어졌다.

되어 왔다.<sup>10)</sup>

최근까지 수면호흡장애와 관련된 자율신경계 상태를 측정하는 다양한 생체표지자들이 수면호흡장애 소아를 진단하기 위해 시도되었으며 이 중에서 심박동률 변이도(heart rate variability, HRV)가 소아 자율신경계 변화를 입증하기 위해 흔히 이용되고 있다.<sup>10)</sup> HRV는 심박동시 박동과 박동간의 시간 간격의 변이도이며, 심장 자율신경 조절의 균형 상태를 반영한다. 더 나아가, HRV는 성인 수면호흡장애환자에서 중증도를 반영하는 지표로 제안되고 있으며, 최근 몇몇 연구에서는 HRV를 SDB의 선별도구로서 초점을 맞추어 진행된 바 있다.<sup>11-13)</sup>

타액을 채취하는 것은 비침습적이고, 통증을 유발하지 않기 때문에 소아에게 적용하기 쉬운 방법이다.<sup>14)</sup> 타액 알파 아밀라아제(salivary alpha-amylase, sAA)에 관한 이전 연구에서 sAA는 OSAS와 관련이 있으며, 소아 SDB 환자의 중증도를 예측하는데 유용하게 사용 할 수 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>15)</sup> HRV와 sAA가 OSAS 환자에서 자율신경계 활동성을 측정하는 유용한 방법이 될 수 있지만, OSAS 환자에서 HRV와 sAA 간의 관계를 밝혀내는 데 초점을 둔 연구는 거의 없었다. 따라서 저자들은 본 연구를 통해서 sAA와 수면다원검사의 객관적인 매개변수, HRV간의 관계를 평가하고자 측정 및 분석하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 연구 대상

2011년 7월~2012년 6월 사이에 이비인후과에 내원한 3~13세의 SDB가 의심되거나 SDB와 관계없이 편도/아데노이드 비대가 있는 67명의 소아가 전향적으로 이 연구에 등록되었다. 편도 비대는 신체검사 상 편도 크기가 grade 3+(편도궁을 넘었으나 정준선까지 확장되지 않은 경우), 4+(정준선까지 확장된 경우)인 경우로 정의하였고, 아데노이드 비대는 측정부 단순 방사선학적 소견에서 아데노이드에 의해 후비강이 75% 이상 좁아져 있는 경우로 정의하였다.

환자로부터 과거 질환, 약물 복용력에 대한 병력청취 및 철저한 이학적 적 진찰 후, 수면다원검사를 시행하였으며, 타액은 각각의 소아에서 오후 10시 이전, 즉 수면다원검사를 시행하기 전과, 다음날 오전, 즉 수면다원검사를 시행한 후 각 1회씩 전용 용기를 통해 채취하였다. 연구 제외는 다음과 같은 기준; 1) 다른 만성적인 내과적 또는 정신과적 질환이 있는 경우; 2) 비부비동 질환이 있는 경우; 3) 선천적 두개안면기형이 있는 경우; 4) 신경근 이영양증이 있는 경우; 5) 심

장 또는 기도 수술을 받은 과거력이 있는 경우; 6) 심근병증 또는 폐병증의 과거력이 있는 경우 시행하였다. 본 연구의 목적과 방법에 대해서 모든 참여자 및 보호자에게 설명하였으며, 본 연구는 연구 참여 전에 환자로부터 충분한 동의를 얻은 후에 진행하였다. 본 과정은 가톨릭 대학교 성빈센트병원 임상윤리 위원회의 검토 및 승인 후에 진행되었다.

### 수면다원검사

수면다원검사를 위해서 전산화된 수면다원검사 시스템(Sommologica software and Embla S700/A10 hardware)을 이용하였다. 생리적인 신호를 4개의 EEG 채널과 2개의 EOG 채널, 1개의 ECG 전극, 3개의 근전도(하악, 좌/우측 전 경골근), 1개의 체위 감지기를 통하여 기록하였다. 호흡 신호는 비 압력 변환기, 구강 온도 감지기, 흉부 및 복부 호흡 노력 감지기(피에조 형태), 산소 포화도 측정기, 코골이 감지를 위한 경부 진동 감지기를 통해 감시하였다. 무호흡은 최소한 2차례의 호흡기간(duration of two breaths) 이상 동안, 호흡진폭(respiratory signal amplitude)이 기저호흡진폭(baseline amplitude)에 비하여 90% 이상 감소되어 있고, 동시에 호흡에 대한 노력이 유지되거나 증가되어 있는 경우로 정의하였다. 저호흡은 최소한 2차례의 호흡기간 이상 동안, 호흡진폭이 기저호흡진폭에 비하여 30% 이상 감소되어 있고, 이러한 호흡감소상태가 각성(arousal or awakening)이나 3% 이상의 혈중 산소포화농도 감소와 동반된 경우로 정의하였다.<sup>16)</sup> 모든 매개변수는 수면기사가 수동으로 해석하였고, 이비인후과 의사가 이를 검토하였다.

### 타액 알파 아밀라아제(sAA)의 측정

타액 표본은 표준화된 방법을 따라 채취하였다. sAA의 일 중 변동을 확인하기 위해 두 개의 타액 샘플이 특수 용기에 채취하였다. 타액 표본은 저녁 10시경 수면다원검사를 시행하기 전과 아침 7시경 수면다원검사를 시행한 후(잠에서 깨어난 후 한 시간 이내) 각각 1회씩 채취하였다. 샘플은 30분 이내에 냉장고에 보관하였으며, 채취 4시간 이내에 -20도 이하로 냉동하였다. 샘플은 측정 당일 날 완전히 해동하여, 1,500×g로 15분간 원심분리 하였다. 샘플은 측정용기에 옮겨지기 전에 실온 상태에서 보관하였고 sAA의 활성도는 운동반응분석 키트(Salimetrics, State College, PA, USA)를 이용하여 측정하였다.

타액 측정 지표는 다음과 같이 1) “저녁 수면다원검사 전에 측정한 sAA 값”: n-sAA, 2) “수면다원검사 후에 아침에 측정한 sAA 값”: m-sAA, 3) “아침 측정값에서 저녁 측정값

을 뺀 차이값”: sub-sAA, 4) “아침 측정값과 저녁 측정값의 비율값”: r-sAA으로 분류하였다.

### 심박동률 변이도(HRV)의 측정

심전도 신호는 수면다원검사가 진행되는 동안 연속적으로 측정하였고, 신호는 200 Hz로 디지털화하였다. 시간 영역에서는 평균 RR 간격, 모든 RR 간격의 표준 편차(SDNN), 5분 구간에 대한 모든 RR 간격의 표준 편차의 평균값(SDNN index), 인접한 RR 간격간 차이의 제곱의 합이 평균값의 제곱근, 전체 분석 구간에서 인접 RR 간격차이가 50 ms 이상 차이나는 쌍의 수(NN50 count)를 포함하였으며, NN50 count는 전체 RR 간격의 총 수, 5분 구간 RR 간격의 표준 편차로 나누었고, 총 RR간격의 수는 경계부분(HRV triangular index)을 제외한 막대그래프의 최고높이로 분류하였다. 주파수 영역에서, 강도( $\text{ms}^2$ )는 총 강도(total power, TP), 극 저주파(very low frequency, VLF, 0.003~0.04 Hz)강도, 저주파(low frequency, LF, 0.04~0.15 Hz)강도, 고주파(high frequency, HF, 0.15~0.4 Hz)강도로 계산하였고, LF/HF 비율도 통계에 포함하였다.

## 통 계

통계학적 분석은 SPSS 통계분석 소프트웨어 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 시행하였다. OSAS(AHI > 1) 환자군과 대조군(AHI ≤ 1)간의 정량적 변수는 t-test, Wilcoxon rank-sums test 또는 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. 대조군과 OSAS 환자군에서 HRV 지수, sAA 값, 수면다원검사 매개변수 간의 관계를 조사하기 위해서 변화량

분석과 Kruskal-Wallis test이후 post hoc Dumn's test를 시행하였다. 변수 간 Pearson 또는 Spearman 상관 계수 또한 계산하였다. ROC(Receiver operating characteristics) 곡선은 주어진 HRV 지수와 sAA의 절단값과 관련된 양성 PSG (AHI > 10)를 예측하는 민감도와 특이도를 결정하기 위해 시행하였다. 0.05 미만의 p값은 통계학적 중요성을 위해 표시하였다.

## 결 과

전체 대상자(n=67)은 코골이가 없고 수면다원검사에서 이상소견이 없는 정상군인 대조군(n=26, AHI < 1)과 OSAS군(n=41, AHI ≥ 1)으로 분류하였다. 두 군간 연령, 체질량지수, 수면 매개변수에서는 유의한 차이는 없었으나, 수면 단계 지속시간과 호흡 매개변수에서는 OSAS군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었다. 예를 들어, N1 수면시간은 대조군에 비하여 OSAS 군에서 유의하게 길었고 N2 수면시간은 대조군에 비하여 OSAS 군에서 유의하게 짧았다. 그러나 서파 수면(N3)과 REM 수면시간에서는 큰 차이가 없었다(Table 1).

HRV 매개변수의 전체 시간영역과 주파수영역 지표에서 OSAS군과 대조군 간에 큰 차이는 없었고 sAA 매개변수 역시 두 군 간에 큰 차이가 없었다 (Table 2). Table 3에서 보듯이, 시간영역 지표에서 대조군과 OSAS 아군(경도, 중등도, 고도) 간에 큰 차이는 없었다. 비록 유의한 수준은 아닐지라도, 주파수영역 지표에서 고도의 OSAS 군은 LF(저주파수) 강도는 증가하는 경향을 보였으며, HF(고주파수) 강도는 감소하는 경향을 보였다.

그러나, LF/HF 비율은 고도 OSAS 군에서 대조군, 경도

**Table 1.** Basic demographic, anthropometric, conventional polysomnographic data

		Control (n=26)	OSAS (n=41)	p value
Gender	Male (%)	9 (34.6)	30 (73.2)	0.002
	Female (%)	17 (65.4)	11 (26.8)	
Age		7.5 ± 2.8	6.9 ± 3.4	0.179
BMI		18.3 ± 3.2	18.1 ± 3.9	0.459
Sleep parameters	Total sleep time (min)	471.2 ± 45.9	468.7 ± 39.5	0.643
	Sleep latency (min)	13.2 ± 11.1	17.3 ± 14.7	0.210
	Sleep efficiency (%)	93.8 ± 6.7	91.6 ± 7.4	0.081
Sleep stage duration (% of total sleep time)	N1	5.5 ± 3.0	8.2 ± 5.0	0.012
	N2	48.9 ± 5.9	45.0 ± 5.9	0.011
	N3	26.2 ± 5.6	28.3 ± 6.3	0.169
	REM	19.4 ± 4.7	18.7 ± 5.5	0.576
Respiratory parameters	AHI	0.2 ± 0.3	13.2 ± 22.1	<0.0001
	Lowest O2 saturation	89.7 ± 18.9	88.9 ± 6.7	0.001

N (%) tested by chi-square test. Mean ± SD tested by t-test and wilcoxon rank sum test. BMI: body mass index

및 중등도 OSAS군에 비하여 유의한 수준으로 높게 나타났다. 이전 연구에서 언급하였듯이,<sup>15)</sup> 비록 저녁에 측정된 sAA와 아침에 측정된 sAA에서는 큰 차이는 발견되지 않았지만, sAA 차이값 및 sAA 비율은 고도 OSAS 군에서 대조군, 경도 및 중등도 OSAS 군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다( $p=0.005$ ,  $p=0.003$ ). sAA 차이값 및 sAA 비율은 AHI와 양의 상관관계를 보였다( $r=0.37$ ,  $p=0.016$ ;  $r=0.38$ ,  $p=0.013$ ) (Table 4).

sAA 차이값 및 sAA 비율은 전체 군에서 LF/HF 비율과 유의한 수준의 연관성을 보였다( $r=0.347$ ,  $p=0.005$ ;  $r=0.271$ ,  $p=0.032$ ). sAA 차이값은 OSAS 군에서 LF/HF 비율과 유의한 수준으로 연관되었고( $r=0.441$ ,  $p=0.005$ ), OSAS 군에서 LF/HF 비율과 sAA 비율간에는 유의하지는 않으나 양의 상관관계를 보였다( $r=0.305$ ,  $p=0.059$ ) (Table 5).

ROC 곡선은 LF/HF 비율과 sAA 비율의 고도 OSAS군을 예측하는 판별력을 계산하기 위해 시행하였다. sAA 비율의

**Table 2.** The measurements regarding the sAA and HRV between the control and OSAS groups

		Control (n=26)	OSAS (n=41)	p value
Time-domain	Average RR interval	762.5±77.8	734.8±100.6	0.254
	SNDD	95.6±26.6	112.2±45.8	0.200
	SNDD index	70.8±25.1	88.6±43.6	0.078
	RMSSD	68.5±32.2	90.8±64.8	0.163
	NN50 count	9870.9±7152.8	10965±6635.8	0.625
	pNN50	26.7±19.4	29.4±19.7	0.586
	HRV Triangular index	17.9±6.0	19.4±7.8	0.519
Frequency-domain	TP	9060.6±2132.2	9993.5±3261.7	0.249
	VLF	3693.2±1335.9	4036.1±2283.6	0.989
	LF	2350.3±747.5	2819±1135.7	0.108
	HF	2765.2±1419.2	2936.4±1297.3	0.432
	LF/HF ratio	1.0±0.4	1.1±0.6	0.783
sAA	n-sAA	140.429±108.764	125.915±92.51	0.719
	m-sAA	60.111±51.777	65.0781±50.232	0.643
	sub-sAA	-80.318±79.376	-60.134±72.425	0.167
	r-sAA	0.476±0.195	0.582±0.336	0.303

Mean±SD tested by t-test and wilcoxon rank sum test

**Table 3.** The measurements regarding the sAA and HRV according to the OSA severity subgroups

		Control 0≤AHI≤1 (n=26)	Mild 1<AHI≤5 (n=19)	Moderate 5≤AHI<10 (n=7)	Severe 10≤AHI (n=15)	p value
Time-domain	Average RR interval	762.5±77.8	769.5±86.8	710.4±125	706.8±97.8	0.135
	SNDD	95.6±26.6	116.4±50.7	94.7±20.8	115.5±48.7	0.413
	SNDD index	70.8±25.1	94.5±51.7	75.1±21.0	88.2±42.2	0.287
	RMSSD	68.5±32.2	101.9±79.8	78.1±31.8	84.1±58.3	0.427
	NN50 count	9870.9±7152.8	13110.8±6153.7	7844.3±5281.4	9991.9±7267.3	0.275
	pNN50	26.7±19.4	36.7±19.3	20.4±11.8	25.8±18.9	0.214
	HRV Triangular index	17.9±6.0	21.0±6.5	15.0±6.0	19.7±9.4	0.210
Frequency-domain	TP	9060.6±2132.2	10141.9±2347.1	8258.3±2736.5	10634.9±4171.2	0.391
	VLF	3693.2±1335.9	3790.7±1427.4	3106.4±1302.7	4747.9±3170.2	0.611
	LF	2350.3±747.5	2547.2±739.4	2329.3±946.0	3355.7±1405.1	0.099
	HF	2765.2±1419.2	3503.8±1311.6	2616.3±988.2	2442.7±1216.6	0.084
	LF/HF ratio	1.0±0.4	0.8±0.3	0.9±0.3	1.6±0.7	0.002 <sup>a,b,c</sup>
sAA	n-sAA	140.429±108.764	151.843±114.392	122.269±85.251	94.775±50.544	0.675
	m-sAA	60.111±51.777	55.373±44.806	68.037±70.85	77.911±46.579	0.364
	sub-sAA	-80.318±79.376	-96.47±86.661	-54.232±42.504	-16.864±27.226	0.005 <sup>a,b,c</sup>
	r-sAA	0.476±0.195	0.44±0.28	0.472±0.246	0.813±0.323	0.003 <sup>a,b,c</sup>

p value: p value of difference between normal verse Mild verse Moderate verse Severe by ANOVA test and Kruskal-Wallis test, followed by post hoc Dunn's test. a: normal verse severe, b: mild verse severe, c: moderate verse severe



ROC 곡선아래 영역은 0.81이었으며, LF/HF 비율의 ROC 곡선아래 영역은 0.80이었다(Table 6).

## 고찰

sAA는 타액의 중요한 단백질 구성요소로 sAA의 분비는 베타 아드레날 수용체(beta-adrenergic receptors)를 통해서 침샘의 포상 세포(acinar cells)를 자극함으로써 교감신경계의 조절을 받고, 이와 같은 기전을 통해서 sAA는 혈중 catecholamines의 농도와 유의하게 상관관계를 가지는 것으로 알려져 있다.<sup>17)</sup>

HRV는 심장의 자율신경 조절기능을 연구하는 방법의 하나로 인식되고 비침습적인 측정 방법때문에, OSAS의 선별 검사로서의 유용성에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다.<sup>18)</sup> HRV는 시간영역과 주파수영역으로 평가되며 일반적으로 시간영역에서의 매개변수는 부교감신경 조절을 반영하고, 주파수 영역에서의 매개변수는 부교감 신경 효과를 반영할 뿐만 아니라 부교감 신경과 교감신경의 혼합 효과도 반영한다.<sup>18)</sup> 이전에도 OSAS의 중증도와 HRV의 관계를 밝히기 위한 몇몇 연구가 시도되었으나, 연구마다 다소 다른 결과들을 보고하였다.<sup>19-21)</sup> 이전의 연구에서 저녁에 수면 전에 측정한 sAA값과 아침에 일어난 후에 측정한 sAA값이 일중 변동을 정확하게 반영하기에 충분하며, 아밀라아제 값이 OSAS의

중증도를 반영할 수 있다고 보고하였다.<sup>15)</sup> 그러므로, 우리는 HRV와 OSAS의 중증도, sAA값 사이의 연관관계를 평가하기 위해 HRV 지표와 저녁에 수면전과 아침에 일어나기 전에 측정한 sAA 값을 측정하였다.

이번 연구에서, 전체 군을 대조군과 OSAS군으로 나누었고, OSAS군은 OSAS 중증도에 따라 3개의 아군으로 나누었다. Roche 등과 Narkiewicz 등이 보고했던 SDNN, SNDD index, RMSSD, LF은 OSAS 군에서 정상군보다 높고 RR interval은 정상군보다 낮았던 결과와 유사하게, OSAS 군과 대조군 사이에는 이러한 지표상 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, RR간격 지표를 제외한 시간 영역과 주파수 영역의 대부분의 지표에서 OSAS군은 대조군에 비하여 높은 경향을 보였다.<sup>22)23)</sup> 이러한 경향은 교감신경의 활성화로 인하여 발생한 것으로 보인다.<sup>23)</sup>

추가적으로, 고도 OSAS 아군에서의 HRV를 대조군과 정도 및 중증도 OSAS 아군의 HRV와 비교하였다. 시간영역 분석에서 모든 매개변수는 위 군 간의 통계학적 유의성을 보이지는 않았으나, 고도 OSAS 아군에서 대부분의 매개변수는 정도의 OSAS 아군에 비하여 감소하는 경향을 보였다. 이러한 경향은 Aydin 등의 연구 결과와 유사하였고,<sup>24)</sup> Aydin 등은 이에 대해서 부교감 신경의 활성화도 부족에 의해 발생하는 것으로 설명하였다. 반대로, 주파수 영역 지표와 LF/HF 비율은 OSAS의 중증도에 따라 유의한 수준으로 증가하였다. 이러한 LF의 증가와 HF의 감소는 대조군과 OSAS의 3 아군 간 LF/HF 비율이 유의한 수준으로 차이가 발생하도록 유도하였다.<sup>24)</sup> Aydin 등의 연구에서 LF와 LF/HF 비율은 고도 OSAS군에서 정도 OSAS 군에 비하여 증가하였고 또한 고도OSAS 환자에서 HRV 매개변수의 이상(LF, LF/HF 비율의 증가, HF 활성도의 감소)을 발견하였다. 본 연구 결과는 Aydin 등의 연구결과에서 보인 것과 일치하였다.<sup>11)23)24)</sup> HF 강도가 부교감신경의 활성화도와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, LF 강도가 교감신경의 활성도를 반영하는 지표로 제안되는 것을 고려하였을 때,<sup>11)</sup> 고도 OSAS 군에서 LF/HF 비율이 유의한 수준으로 상승하는 것은 정상, 정도 및 중증도 OSAS 환자에 비하여 심한 수면 무호흡으로 발생한 교감신경의 자극과 부교감 신경 활성도의 감소를 반영하

**Table 4.** The correlation with AHI in the OSAS group

	AHI	
	r	p value
LF/HF ratio	0.574	0.01
sub-sAA	0.37	0.016
r-sAA	0.38	0.013
Spearman's correlation		

**Table 5.** The correlation between sAA parameters and LF/HF ratio

	Total group		OSAS group	
	LF/HF ratio		LF/HF ratio	
	r	p value	r	p value
sub-sAA	0.347	0.005	0.441	0.005
r-sAA	0.271	0.032	0.305	0.059
Spearman's correlation				

**Table 6.** The evaluation of the effective screening parameters of LF/HF ratio and r-sAA to identify the severe OSAS group in all patients

	Cut off value	Sensitivity % (95%CI)	Specificity % (95%CI)	PPV % (95%CI)	NPV% (95%CI)	AUC (95%CI)	p value
LF/HF ratio	>1.0989	80.0 (51.9-95.7)	70.8 (55.9-83.0)	46.2 (29.5-63.6)	91.9 (78.1-98.3)	0.80 (0.68-0.89)	<0.0001
r-sAA	>0.7383	66.7 (38.4-88.2)	88.5 (76.6-95.6)	58.8 (32.9-81.6)	90.0 (78.2-96.7)	0.81 (0.70-0.90)	<0.0001

Receiver operating characteristic. curve 95% CI: 95% confidence interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AUC: area under the curve

는 것으로 보인다.<sup>13)</sup> 추가적으로, 이 연구에서 다른 군에 비하여 고도 OSAS 군을 구분하는데 시간영역 변이도가 주파수 영역 변이도에 비하여 좋지 않기 때문에, 주파수 영역의 기술이 시간 영역의 분석보다 교감신경과 미주신경 균형의 변화를 정확하게 평가하는데 더 나은 것으로 보인다.<sup>11)</sup>

이전의 결과와 유사하게, LF/HF 비율은 OSAS의 중등도에 따른 아군을 구분하는데 더 나은 통계학적 중요성을 보였다. 이전의 연구에서 sub-sAA와 r-sAA는 AHI, ODI와 같은 다른 수면다원검사 매개변수와 일관된 관계를 보였다. 고도 OSAS에서 ROC곡선 하방의 영역이 0.8을 초과한다는 점을 고려하면, 이러한 측정은 고도 OSAS의 존재를 예측하는데 도움을 줄 것으로 보인다.<sup>15)</sup> 이 연구에서, OSAS 군에서 sAA 비율과 LF/HF 비율은 양의 상관관계를 보이는 것으로 관찰되었으며, 전체 군에서 유의한 상관관계를 보이는 것으로 관찰되었다. 유사한 결과가 스트레스 상황과 안정시의 HRV와 sAA에 대한 Filaire 등의 연구에서도 보고되었다.<sup>25)</sup> 이를 바탕으로 Filaire 등은 알파 아밀라아제 수준과 LF/HF 비율을 심장 자율신경 기능을 반영하는 교감신경 활성도를 나타내는 지표로 사용하는 것을 권하였다. 그러나, sAA와 LF/HF 비율은 본 연구와 이전 연구에서 통계학적으로는 유의하나 낮은 수준의 양의 상관관계를 보였다.<sup>25/26)</sup> 이러한 연구 결과를 통해 다양한 스트레스를 경험하는 동안 LF/HF 비율과 sAA의 상승의 원인이 되는 두 개의 시스템이 유사한 기전을 공유하나 부분적으로 분리되어 있어 두 매개변수가 낮은 상관관계가 나타나는 것으로 보인다.<sup>26)</sup>

추가적으로, LF/HF 비율은 AHI와 양의 상관관계가 있는 것으로 보이며, r-sAA와 sub-sAA보다 OSAS 중등도에 더 연관이 되어 있는 것으로 보인다. 대조군과 각각의 OSAS 아군간의 비교에서, 각 군의 AHI에 따라서 LF/HF 비율은 유의한 차이가 있었으며, LF/HF 비율과 AHI 간에 양의 상관관계가 있는 것으로 보인다. 고도 OSAS를 예측하는 선별 검사로서의 정확도를 평가하기 위해 ROC 곡선을 사용하였다. LF/HF 비율과 sAA 측정 및 OSAS 중등도 간의 연관관계를 고려하였을 때, 비록 sAA와 HRV 매개변수가 OSAS를 선별하는데 완벽한 도움을 주진 못하지만, HRV와 sAA는 소아 OSAS의 다른 측면을 밝히는 독립적인 매개변수일 가능성이 있으며, LF/HF 비율과 sAA 비율은 정상, 경도, 중등도 OSAS와 고도 OSAS를 구분하는 유용한 지표일 가능성이 있다.

현재까지의 문헌들을 고찰해 볼 때, 이 연구는 소아 OSAS 환자를 대상으로 하는 HRV 매개변수와 타액 아밀라아제 간 관계를 다루는 첫 연구이다. 그러나, 연구의 전향적 설계에

도 불구하고, 본 연구는 몇 가지 한계를 포함하고 있다. 첫째, 대조군은 나이, 성별, 수에서 완벽히 대응되지 않았다. 두 번째, 중등도 OSAS 군은 다른 군에 비하여 수가 적었다. 세 번째, 피험자의 주간 활동 정도는 완전히 조절되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 이 연구에서는 HRV(LF/HF비율)와 sAA 지표가 소아 고도 OSAS 환자를 예측하는 표지자로서 유용할 수 있음을 알 수 있다. 소아 OSAS 환자의 예측 및 치료에 있어서 HRV(LF/HF비율) 및 sAA 지표의 유용성을 평가하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

HRV(LF/HF비율)과 sAA 지표는 고도 OSAS 소아를 예측하는 표지자로서 유용하게 사용할 수 있다. 그러나, HRV와 sAA간의 낮은 상관관계를 고려할 때, sAA는 소아 OSAS의 다른 측면을 밝히는 독립적인 매개변수일 수 있으며, 이에 대한 추가적인 평가가 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어 :** 소아 · 심박동률 · 타액 알파 아밀라아제 · 수면 무호흡 증후군 · 상관관계 · 수면다원검사.

## REFERENCES

- 1) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009;32:731-6.
- 2) Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-30.
- 3) Ng DK, Wong JC, Chan CH, Leung LC, Leung SY. Ambulatory blood pressure before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010;11:721-5.
- 4) Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098-103.
- 5) Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;54: 21-6.
- 6) Gorur K, Doven O, Unal M, Akkus N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:41-6.
- 7) Constantin E, McGregor CD, Cote V, Brouillette RT. Pulse rate and pulse rate variability decrease after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:498-504.
- 8) Mo JH. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Diseases. *J Rhinol* 2013;100:8-13.
- 9) Chung YS. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *J Rhinol* 2009;100:87-9.
- 10) Hakim F, Gozal D, Kheirandish-Goza L. Sympathetic and catecholaminergic alterations in sleep apnea with particular emphasis on children. *Front Neurol* 2012;3:7.
- 11) 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;23:226-31.
- 12) Kwok KL, Yung TC, Ng DK, Chan CH, Lau WF, Fu YM. Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:205-10.
  - 13) Deng ZD, Poon CS, Arzeno NM, Katz ES. Heart rate variability in pediatric obstructive sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:3565-8.
  - 14) Park CS, Guilleminault C, Hwang SH, Jeong JH, Park DS, Maeng JH. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects. *Sleep Med* 2013;14:978-84.
  - 15) Park CS, Guilleminault C, Park HJ, Cho JH, Lee HK, Son HL, et al. Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J Clin Sleep Med* 2014;10:559-66.
  - 16) Oh JI, Lee SH. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. *Hanyang Med Rev* 2013;100:246-52.
  - 17) Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:486-96.
  - 18) Kwok KL, Yung TC, Ng DK, Chan CH, Lau WF, Fu YM. Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*; 2011.
  - 19) 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;1:126-31.
  - 20) 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;8:144-9.
  - 21) Yang A, Schafer H, Manka R, Andrie R, Schwab JO, Lewalter T, et al. Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. *Basic Res Cardiol* 2005;100:439-45.
  - 22) Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100:1411-5.
  - 23) 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.
  - 24) Aydin M, Altin R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea: time-dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. *Tex Heart Inst J* 2004;31:132-6.
  - 25) Filaire E, Portier H, Massart A, Ramat L, Teixeira A. Effect of lecturing to 200 students on heart rate variability and alpha-amylase activity. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:1035-43.
  - 26) Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity--associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:49-58.