

□ 원 저 □

## 폐쇄성 수면 무호흡이 전신성 혈압, 심조율 및 요 Catecholamines 농도 변화에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

노대근, 최영미, 송정섭, 박성학, 문화식

= Abstract =

### The Influence of Obstructive Sleep Apnea on Systemic Blood Pressure, Cardiac Rhythm and the Changes of Urinary Catecholamines Concentration

**Dae Keun Lo, M.D., Young Mee Choi, M.D., Jeong Sup Song, M.D.,  
Sung Hak Park, M.D., and Hwa Sik Moon, M.D.**

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

**Background :** The existing data indicate that obstructive sleep apnea syndrome contributes to the development of cardiovascular dysfunction such as systemic hypertension and cardiac arrhythmias, and the cardiovascular dysfunction has a major effect on high long-term mortality rate in obstructive sleep apnea syndrome patients. To a large extent the various studies have helped to clarify the pathophysiology of obstructive sleep apnea, but many basic questions still remain unanswered.

**Methods :** In this study, the influence of obstructive sleep apnea on systemic blood pressure, cardiac rhythm and urinary catecholamines concentration was evaluated. Over-night polysomnography, 24-hour ambulatory blood pressure and ECG monitoring, and measurement of urinary catecholamines, norepinephrine (UNE) and epinephrine (UEP), during waking and sleep were undertaken in obstructive sleep apnea syndrome patients group (OSAS, n=29) and control group (Control, n=25).

**Results :**

1) In OSAS and Control, UNE and UEP concentrations during sleep were significantly lower than during waking ( $P < 0.01$ ). In UNE concentrations during sleep, OSAS showed higher levels compare to Control ( $P < 0.05$ ).

2) In OSAS, there was a increasing tendency of the number of non-dipper of nocturnal blood pressure compare to Control ( $P = 0.089$ ).

---

\*본 논문은 가톨릭의과대학부속 성바오로병원 임상의학연구비로 지원되었음.

3) In both group (n=54), mean systolic blood pressure during waking and sleep showed significant correlation with polysomnographic data including apnea index (AI), apnea-hypopnea index (AHI), arterial oxygen saturation nadir (SaO<sub>2</sub> nadir) and degree of oxygen desaturation (DOD). And UNE concentrations during sleep were correlated with AI, AHI, SaO<sub>2</sub> nadir, DOD and mean diastolic blood pressure during sleep.

4) In OSAS with AI>20 (n=14), there was a significant difference of heart rates before, during and after apneic events (P<0.01), and these changes of heart rates were correlated with the duration of apnea (P<0.01). The difference of heart rates between apneic and postapneic period ( $\Delta$ HR) was significantly correlated with the difference of arterial oxygen saturation between before and after apneic event ( $\Delta$ SaO<sub>2</sub>) (r=0.223, P<0.001).

5) There was no significant difference in the incidence of cardiac arrhythmias between OSAS and Control. In Control, the incidence of ventricular ectopy during sleep was significantly lower than during waking. But in OSAS, there was no difference between during waking and sleep.

**Conclusion :** These results suggested that recurrent hypoxia and arousals from sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome may increase sympathetic nervous system activity, and recurrent hypoxia and increased sympathetic nervous system activity could contribute to the development of cardiovascular dysfunction including the changes of systemic blood pressure and cardiac function.

**Key words :** Obstructive sleep apnea syndrome, Systemic blood pressure, Cardiac arrhythmia, Urinary catecholamines

## 서 론

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 (obstructive sleep apnea syndrome)은 “sleep-disordered breathing” 으로서 발생 빈도가 비교적 높은 질환이다<sup>1)</sup>. 폐쇄성 수면 무호흡은 전신성 고혈압, 폐동맥 고혈압, 심부정맥, 심근경색증 및 뇌졸중 등 심혈관계 기능부전의 발생과 관련이 있을 것으로 알려져 있으며 이로 인하여 이들 환자들은 정상인에 비하여 장기사망률 (long-term mortality rates)이 현저히 높은 것으로 보고되어 있다<sup>2, 3)</sup>. 특히 다수의 역학적 연구가 폐쇄성 수면 무호흡과 전신성 고혈압 발생과의 연관성을 뒷받침하고 있으며<sup>4)</sup>, 이들 환자에서는 다양한 형태의 심기능 변화가 동반될 수 있는데 특히 심실빈맥과 같은 중증의 심부정맥은 야간 급사의 원인이 될 수 있을 것으로 생각되고 있다<sup>5~7)</sup>.

폐쇄성 수면 무호흡의 병태생리에 대한 그동안의 많

은 연구에도 불구하고 이들 환자에서 심혈관계 기능부전의 발생 기전에 대한 정설은 확립되어 있지 않으며, 단지 수면중의 반복적인 저산소증과 각성반응 (arousal response)에 의하여 유발될 수 있을 것으로 생각되는 자율신경계 활성화도 변화와의 관련성이 논의되고 있는 실정이다<sup>8~12)</sup>.

본 실험에서 저자들은 대조군과 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자군에서 수면다원검사의 각 지표 (polysomnographic parameters), 각성시와 수면중 전신성 혈압의 변화, 수면중 심박동수의 변화, 각성시와 수면중에 발생하는 심부정맥의 유형과 빈도, 각성시와 수면중 요 catecholamines 농도 변화 상호간의 관련성을 비교 분석함으로써 폐쇄성 수면 무호흡이 전신성 혈압, 심부정맥 및 자율신경계 활성화도에 미치는 영향을 관찰하고 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 동반될 수 있는 심혈관계 기능부전의 병태생리학적 발병 기전을 이해하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

가톨릭대학교 성바오로병원 수면장애 클리닉 (sleep disorders clinic)에서 1996년 1월부터 1997년 5월 까지 수면설문지검사 (sleep questionnaires)와 수면 다원검사를 실시하여 폐쇄성 수면 무호흡 증후군으로 진단된 환자 29명과 수면다원검사서 정상 소견을 보인 대조군 25명을 연구 대상으로 하였다. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군으로 확진된 환자군 (obstructive sleep apnea syndrome patients group : 이하 OSAS로 약함) 29명을 다시 세분하여 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자군 (obstructive sleep apnea syndrome patients group with systemic hypertension : 이하 OSAS-HBP로 약함) 14명과 전신성 고혈압이 동반되지 않은 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자군 (obstructive sleep apnea syndrome patients group without systemic hypertension : 이하 OSAS-NBP로 약함) 15명으로 구분하였다. 대조군 (control group : 이하 Control로 약함) 25명 역시 전신성 고혈압이 동반된 경우 (control group with systemic hypertension : 이하 Control-HBP로 약함) 10명과 전신성 고혈압이 동반되지 않은 경우 (control group without systemic hypertension : 이하 Control-NBP로 약함) 15명으로 구분하였다. 전신성 고혈압은 24시간 활동중 혈압 감시에서 각성시의 평균 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 평균 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다<sup>13)</sup>.

### 2. 방법

#### 1) 수면다원검사

모든 연구 대상은 검사 5일 전부터 수면, 전신성 혈압 및 심기능에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제의 투여를

중지시켰으며 일상의 식사를 하도록 지시하였다. 평소 개인이 잠자기 시작하는 시간보다 두시간 일찍 검사실에 도착하도록 지시하였고, 수면다원검사를 실시하기 전에 신체 계측과 더불어 수면장애 클리닉에서 사용하고 있는 수면설문지검사를 수면다원검사실 기사가 직접 실시하였다.

수면다원검사는 수면다원분석기 (Alice 3 polysomnograph, Healthdyne Technologies, Atlanta, Ga., USA)를 이용하여 전체 수면기간 (total sleep period) 동안 실시하였으며, 검사에 소요된 시간은 최소 6시간 이상이였다. 수면다원기록 (polysomnographic recording)에는 두개의 뇌파 (C3/A2 & O2/A1 EEG), 좌측 및 우측 안구운동(EOG), 턱과 다리의 근전도 (submental & leg EMG), 흉부 및 복부 호흡운동 (rib cage & abdomen movement : piezoelectric belts), 체위변동 (body position), 입과 코로부터 공기의 흐름 (oral/nasal thermistors), 코골이 기록 (snore microphone), 심전도 (ECG), 동맥혈 산소포화도 (finger pulse oximetry : Healthdyne 930 pulse oximeter)를 포함시켰으며, 환자의 수면중 영상과 음향을 동시 기록 (audio/video recording)하였다. 전체 수면기간의 수면다원기록에서 수면단계 (sleep stages)는 Rechtschaffen과 Kales의 판독기준<sup>14)</sup>에 따라 분석하였다. 수면다원검사의 분석 항목중 무호흡은 호흡이 10초 이상 정지되는 경우로 정의하였고, 저호흡은 호흡이 50% 이상 감소된 상태가 10초 이상 지속되고 이로 인해 동맥혈 산소포화도가 4% 이상 감소하는 경우로 하였으며, 무호흡지수 (apnea index, AI)는 전체 수면시간 (total sleep time, hour) 동안의 전체 무호흡 횟수를 전체 수면시간으로 나누어 산출하였고, 저호흡지수 (hypopnea index)는 전체 수면시간 동안의 전체 저호흡 횟수를 전체 수면시간으로 나누어 계산하였다. 무호흡-저호흡지수 (apnea-hypopnea index, AHI)는 무호흡지수와 저호흡지수를 합한 값으로 하였고, 수면중 산소 탈포화정도 (degree of oxygen desaturation, DOD, %)는 각성시 산소포화도

와 수면중 최저 산소포화도 ( $\text{SaO}_2$  nadir, %)와의 차이를 각성시 산소포화도에 대한 백분율로 표시하였다.

수면다원검사서 무호흡지수가 5 이상인 경우를 수면 무호흡 증후군으로 진단하였고 우세하게 나타난 무호흡의 형태에 따라 폐쇄성 (obstructive), 중추성 (central) 혹은 혼합형 (mixed)으로 구분하였으며, 이들 중 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자만을 연구 대상에 포함시켰다.

## 2) 각성시와 수면중의 요 catecholamines 농도 측정

각성시와 수면중의 소변을 분리 채집하여 epinephrine (urinary epinephrine : 이하 UEP로 약함)과 norepinephrine (urinary norepinephrine : 이하 UNE로 약함)의 농도를 각각 측정하였다. 아침에 일어나 첫 소변을 버린후 부터 소변을 모으기 시작하여 수면다원검사를 시작하기 직전까지의 소변을 모아 각성시 요 catecholamines 측정에 이용하였고, 수면다원검사를 시작하는 시각부터 수면다원검사가 종료되는 다음날 아침의 첫 소변까지를 모아 수면중 catecholamines 측정에 이용하였다. 소변은 6M HCl 20 ml로 산성화시킨 용기에 담아 검사시까지  $-70^\circ\text{C}$  냉장고에 보관하였으며, HPLC (high performance liquid chromatography) 방법으로 각성시와 수면중의 UEP와 UNE 농도를 각각 측정하였다.

## 3) 24시간 활동중 혈압 감시

24시간 활동중 혈압 감시 (TM-2420 Blood Pressure Monitor, A & D Engineering, New York, USA)는 수면다원검사를 실시하는 당일 오전 9시부터 수면다원검사가 종료되는 다음날 아침까지 실시하였으며, 우세 상지의 반대쪽 (non-dominant) 팔에 적절한 커프 (cuff)를 사용하여 측정하였다. 혈압 감시를 시행하는 당일에는 평소와 동일하게 활동을 하지만 혈압이 측정될 동안에는 팔을 움직이지 않도록 지

시하였고, 과도한 육체적 활동이나 지나친 소음에 노출되는 것을 가급적 피하도록 하였다. 오전 9시부터 수면다원기록에서 수면이 시작된 시각까지를 각성시 혈압으로 정의하였고, 수면이 시작된 시각부터 다음날 수면다원검사를 종료한 시각까지를 수면중 혈압으로 간주하였다. 혈압 측정은 당일 오전 9시부터 밤 10시까지는 매 20분마다 실시하였으며, 밤 10시부터 다음날 검사 종료시까지는 가급적 정상적인 수면 유지를 위해 매 30분마다 실시하였다. 수면다원기록에서 수면이 시작된 시각을 참조하여 각성시와 수면중의 평균 수축기 및 이완기 혈압을 분석하였다.

수면중 혈압 하강 (nocturnal dipping of blood pressure)의 정도는 각성시 평균 혈압과 수면중 평균 혈압과의 차이를 각성시 평균 혈압에 대한 백분율로 표시하였으며, 10 이상을 수면중 혈압 하강이 있는 경우 (dipper)로 정의하였고, 10 미만을 혈압 하강이 없는 경우 (non-dipper)로 간주하였다.

## 4) 폐쇄성 수면 무호흡에 따른 심박동수 변화의 관찰

무호흡지수가 20 이상인 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자 14명의 수면다원기록에서 무호흡의 기간 (duration of apnea)을 단기 (short duration of apnea, 10~19 sec), 중기 (medium duration of apnea, 20~39 sec), 장기 (long duration of apnea, over 40 sec)의 세가지로 구분하여 각각 20회의 무호흡 (apneic events)을 무작위로 추출하였다<sup>15)</sup>. 각각의 무호흡에서 무호흡이 시작되기 직전, 무호흡 시기 (apneic period) 및 무호흡이 끝나고 과호흡이 일어나는 시기 (postapneic period)의 심박동수를 측정하여 무호흡의 기간에 따른 심박동수 변화를 관찰하였다. 또한 각각의 무호흡에서 무호흡 발생 직전의 최대 산소 포화도와 무호흡이 끝난 직후의 최저 산소포화도를 측정하여 무호흡 발생 전후의 동맥혈 산소포화도의 차이 (이하  $\Delta\text{SaO}_2$ 로 약함)를 산출하고, 무호흡 발생 직전 10초간의 심박동수 (이하 HR-B로 약함), 무호흡 시기의 심박동수 (이하 HR-A로 약함), 무호

흡이 끝난 직후 10초간의 심박동수 (이하 HR-P로 약함)를 측정하여 무호흡 시기의 심박동수와 무호흡이 끝난 직후의 심박동수의 차이 즉 HR-P와 HR-A의 차이 (이하  $\Delta$ HR로 약함)를 산출하여, 무호흡 발생 전후의 동맥혈 산소포화도의 차이 ( $\Delta$ SaO<sub>2</sub>)와 무호흡 시기와 무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기의 심박동수 차이 ( $\Delta$ HR)와의 관련성을 분석하였다.

## 5) 24시간 활동중 심전도 감시

24시간 활동중 심전도 감시 (Rozinn Electronics 151 cassette Holter Recorder, Rozinn Electronics, Tokyo, Japan)는 수면다원검사를 실시하는 당일 오전 9시부터 수면다원검사가 종료되는 다음날 아침까지 24시간 활동중 혈압 감시와 동시에 실시하였다. 수면다원기록에서 수면이 시작된 시각을 참조하여 각 성시와 수면중에 발생하는 심부정맥의 종류와 빈도를 관찰하였다.

## 6) 통계처리

각 군에서 각성시와 수면중의 UNE 및 UEP 농도의 차이는 repeated measures ANOVA로 비교하였고, 각 군간의 각성시 UNE 및 UEP 농도의 비교와 수면중 UNE 및 UEP 농도의 비교는 각각 unpaired t test 와 two way ANOVA를 사용하여 실시하였다. 연령, 비만도, 폐쇄성 수면 무호흡과 관련된 수면다원검사의 각 지표, 혈압, UNE 및 UEP 농도 상호간의 관련성은 Pearson's correlation coefficient로 검증하였다.

각 군간의 수면중 혈압 하강이 없는 빈도 및 심부정맥 발생 빈도의 차이는 각각 Chi-square검정, McNemar's test, Fisher's exact test를 사용하여 비교하였다. HR-B, HR-A, HR-P 상호간의 비교는 repeated measures ANOVA를 사용하여 실시하였고,  $\Delta$ SaO<sub>2</sub>와  $\Delta$ HR 사이의 연관성은 Pearson's correlation coefficient로 검증하였다. 자료는 평균

$\pm$  표준편차로 표기하였고 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

# 결 과

## 1. 연구 대상의 특성

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자 (OSAS) 29명중 OSAS-NBP는 15명으로 평균 연령은  $45.0 \pm 11.7$ 세, 비만도는  $26.7 \pm 2.2$ 였고, OSAS-HBP는 14명으로 평균 연령은  $47.4 \pm 10.6$ 세, 비만도는  $28.4 \pm 3.8$ 이었다. 대조군 (Control) 25명중 Control-NBP는 15명으로 평균 연령은  $47.0 \pm 11.9$ 세, 비만도는  $25.5 \pm 3.1$ 이었으며 Control-HBP는 10명으로 평균 연령은  $46 \pm 8.0$ 세, 비만도는  $26.8 \pm 2.9$ 였다. 각 군간에 연령이나 비만도는 유의한 차이가 없었으나, 대조군에 비하여 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 대부분 남자로 남녀 성별의 차이가 현저하였다 (Table 1).

## 2. 폐쇄성 수면 무호흡 및 전신성 고혈압의 동반 여부와 요 catecholamines 농도와의 관련성

OSAS와 Control 각각에서 수면중의 UNE 농도는  $19.2 \pm 13.9$  pg/ml,  $11.1 \pm 8.9$  pg/ml로 각성시의 UNE 농도  $34.0 \pm 21.0$  pg/ml,  $24.6 \pm 16.0$  pg/ml에 비하여 유의하게 낮았으며 ( $P < 0.01$ ) (Fig. 1), 수면중의 UEP 농도 역시 각각  $4.8 \pm 4.2$  pg/ml,  $3.8 \pm 3.4$  pg/ml로 각성시의 UEP 농도  $10.6 \pm 10.4$  pg/ml,  $7.4 \pm 6.5$  pg/ml에 비하여 유의하게 낮았다 ( $P < 0.01$ ).

OSAS와 Control을 비교하였을 때 수면중의 UNE 농도는 각각  $19.2 \pm 13.9$  pg/ml,  $11.1 \pm 8.9$  pg/ml로 OSAS에서 Control에 비하여 유의하게 높았으나 ( $P < 0.05$ ) (Fig. 1), 각성시의 UNE 농도는 각각  $34.0 \pm 21.0$  pg/ml,  $24.6 \pm 16.0$  pg/ml로 두군 사이에 유의한 차이가 없었다. UEP 농도는 각성시와

**Table 1.** The characteristics of polysomnographic data and urine catecholamines concentration in control group (Control) and obstructive sleep apnea syndrome patients group (OSAS)

	Control(n=25)		OSAS(n=29)	
	Control-NBP (n=15)	Control-HBP (n=10)	OSAS-NBP (n=15)	OSAS-HBP (n=14)
AI(n/hr)	2.3 ± 1.3	1.7 ± 1.5	30.1 ± 24.6	41.5 ± 29.3
AHI(n/hr)	5.0 ± 2.4	4.3 ± 5.7	37.5 ± 26.9	50.3 ± 32.9
SaO <sub>2</sub> nadir( % )	91.3 ± 3.4	85.9 ± 16.5	82.3 ± 13.7	76.5 ± 12.6
DOD( % )	8.2 ± 3.2	13.4 ± 16.1	17.2 ± 13.3	22.7 ± 12.5
During waking				
UEP(pg/ml)	7.4 ± 6.5		10.6 ± 10.4	
	7.3 ± 6.8	7.7 ± 6.6	10.7 ± 12.1	10.3 ± 8.8
UNE(pg/ml)	24.6 ± 16.0		34.0 ± 21.0	
	22.5 ± 13.9	27.7 ± 19.2	36.5 ± 22.5	31.3 ± 19.7
During sleep				
UEP(pg/ml)	3.8 ± 3.4		4.8 ± 4.2	
	4.1 ± 3.7	3.4 ± 3.1	5.2 ± 5.5	4.5 ± 2.3
UNE(pg/ml)	11.1 ± 38.9		19.2 ± 13.9	
	11.6 ± 9.2	10.3 ± 8.9	18.0 ± 14.4	20.4 ± 13.8

Results are mean ± SD

Definition of abbreviations : Control-NBP=control without systemic hypertension ; Control-HBP=control with systemic hypertension ; OSAS-NBP=obstructive sleep apnea syndrome without systemic hypertension ; OSAS-HBP=obstructive sleep apnea syndrome with systemic hypertension ; AI=apnea index ; AHI=apnea-hypopnea index ; DOD=degree of oxygen desaturation ; UEP=urine epinephrine concentration ; UNE=urine norepinephrine concentration.

수면중 모두에서 두군간에 유의한 차이가 없었다.

전신성 고혈압의 동반 여부에 따라 분류한 OSAS-HBP, OSAS-NBP, Control-HBP, Control-NBP 각 군간의 각성시와 수면중 UNE 및 UEP 농도는 각 각 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 3. 수면중 혈압 하강의 유무와 폐쇄성 수면 무호흡 및 전신성 고혈압 동반 여부와의 관련성

OSAS 29명중 18명 (62.1%)에서 수면중 혈압 하

강이 없는 것으로 관찰되었으며 (non-dipper), OSAS-HBP는 14명중 10명 (71.4%), OSAS-NBP는 15명중 8명 (53.3%)에서 각각 수면중 혈압 하강이 없었다. Control 25명중 10명 (40.0%)에서 수면중 혈압 하강이 없었으며, Control-HBP는 10명중 1명 (10.0%), Control-NBP는 15명중 9명 (60.0%)에서 각각 수면중 혈압 하강이 없는 것으로 관찰되었다. OSAS에서 수면중 혈압 하강이 없는 경우가 Control에 비하여 많은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며 (P=0.089), 수면중 혈압 하강의

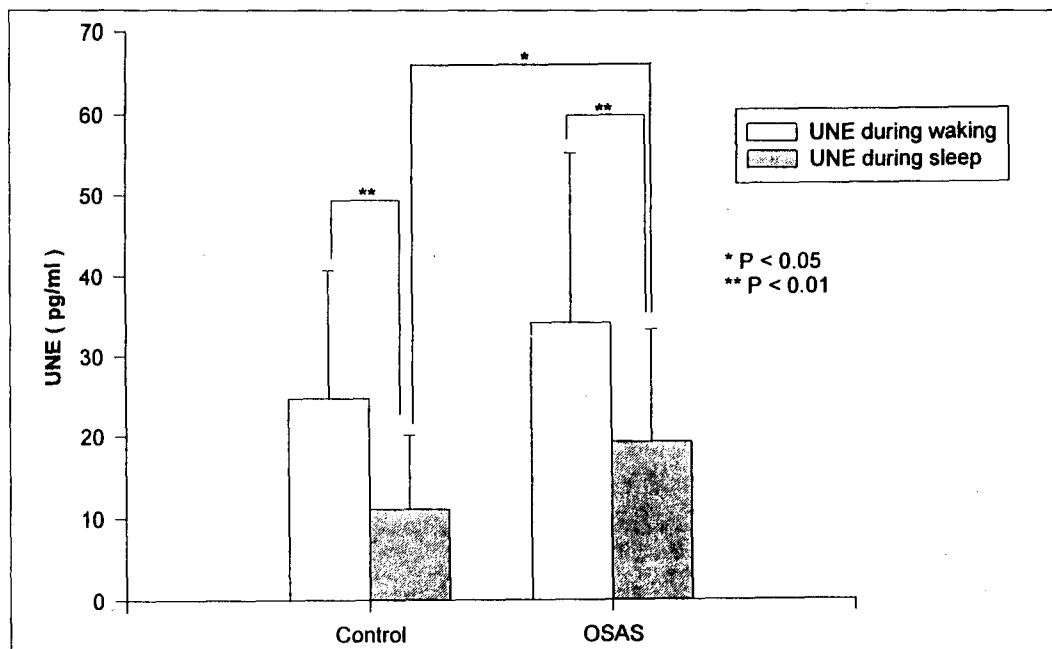


Fig. 1. Urine norepinephrine concentration (UNE) in control group (Control) and obstructive sleep apnea syndrome patients group (OSAS) during waking and sleep.

유무와 전신성 고혈압의 동반 여부와도 상호 관련성을 관찰할 수 없었다.

#### 4. 폐쇄성 수면 무호흡과 관련된 수면다원검사의 각 지표, 각성시와 수면중 전신성 혈압 및 요 catecholamines 농도 상호간의 관련성

전체 연구 대상 54명에서 비만도, 무호흡지수, 무호흡-저호흡지수, 수면중 동맥혈 최저 산소포화도와 산소 탈포화도정도, 각성시와 수면중의 평균 수축기 및 이완기 혈압, 각성시와 수면중의 UNE 및 UEP 농도 상호간의 관련성을 조사한 자료에 의하면 각성시 평균 수축기 혈압은 무호흡지수( $r=0.295$ ,  $P<0.05$ ), 무호흡-저호흡지수( $r=0.300$ ,  $P<0.05$ ), 수면중 산소 탈포화도( $r=0.280$ ,  $P<0.05$ )와 유의한 양의 상관관계가 있었고 수면중 최저 산소포화도와는 역상관계( $r=-0.283$ ,  $P<0.05$ )가 있음이 관찰되었다.

수면중 평균 수축기 혈압은 무호흡지수( $r=0.467$ ,  $P<0.01$ ), 무호흡-저호흡지수( $r=0.511$ ,  $P<0.01$ ), 수면중 산소 탈포화도( $r=0.428$ ,  $P<0.01$ )와 유의한 양의 상관관계가 있었고 수면중 최저 산소포화도와는 음의 상관관계( $r=-0.419$ ,  $P<0.01$ )가 있었다(Fig. 2). 수면중 UNE 농도는 무호흡지수( $r=0.345$ ,  $P<0.05$ ), 무호흡-저호흡지수( $r=0.341$ ,  $P<0.05$ ), 수면중 산소 탈포화도( $r=0.296$ ,  $P<0.05$ ), 수면중 평균 수축기 혈압( $r=0.329$ ,  $P<0.05$ )과 유의한 양의 상관관계가 있었고(Fig. 3) 수면중 최저 산소포화도와는 유의한 음의 상관관계( $r=-0.283$ ,  $P<0.05$ )를 보였다(Table 2).

#### 5. 무호흡의 기간 및 무호흡에 의한 산소포화도의 변화와 심박동수 변화와의 관련성

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들중 무호흡지수가

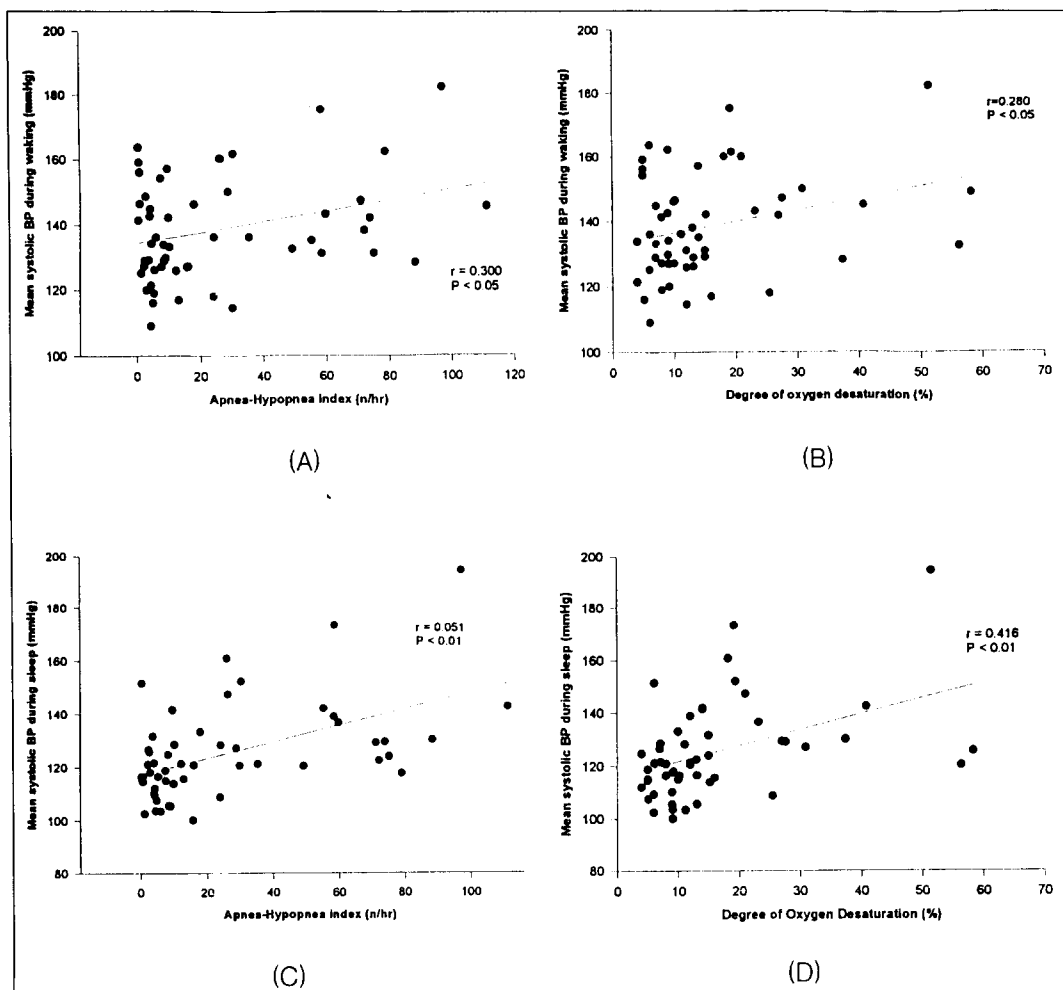


Fig. 2. Correlation between mean systolic blood pressure during waking and apnea-hypopnea index (A) or degree of oxygen desaturation (B), mean systolic blood pressure during sleep and apnea-hypopnea index (C) or degree of oxygen desaturation (D) in all subjects.

20 이상인 14명을 대상으로 수면 무호흡과 심박동수 변화와의 관련성을 분석한 자료에서 무호흡의 기간 (duration of apnea)에 관계없이 HR-B, HR-A, HR-P 상호간에 유의한 차이가 있었고 ( $P < 0.01$ ), HR-A는 HR-B에 비하여 현저히 감소하였으며 HR-P는 HR-A에 비하여 의미있는 증가를 보였다

(Table 3). 무호흡의 기간과 HR-B, HR-A, HR-P 각각은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나( $P > 0.05$ ), 무호흡의 기간이 증가함에 따라 HR-B에 비하여 HR-A의 감소가 현저하고 HR-A에 비하여 HR-P가 많이 증가하는 경향을 보였다( $P < 0.01$ )(Fig. 4). 무호흡의 기간이 길어 질수록  $\Delta SaO_2$ 가 유의하게



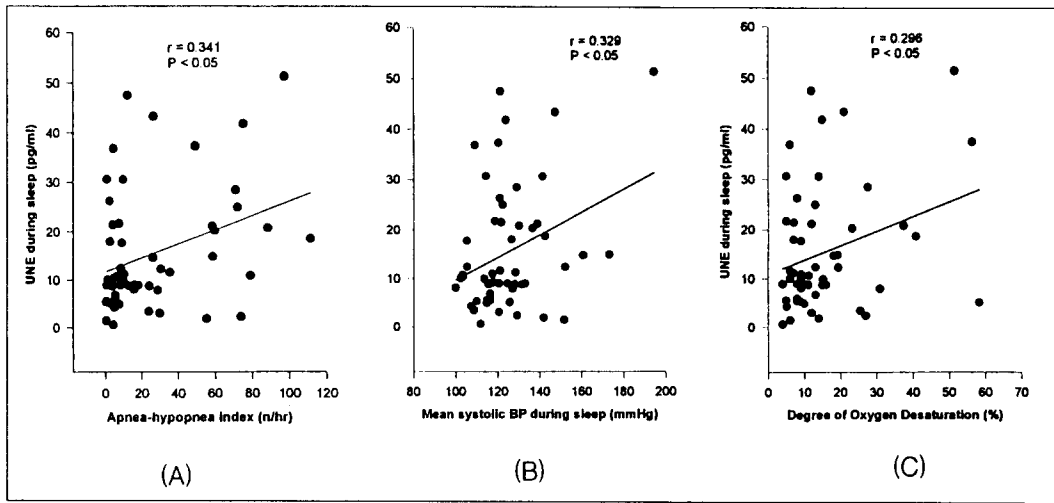


Fig. 3. Correlation between urine norepinephrine concentration (UNE) during sleep and apnea-hypopnea index (A), mean systolic blood pressure during sleep (B) or degree of oxygen desaturation (C) in all subjects.

Table 2. The correlations of polysomnographic data, systemic blood pressure and urine catecholamines concentration during waking and sleep in all subjects

	BMI	AI	AHI	SaO <sub>2</sub> nadir	DOD	wake-s	wake-d	sleep-s	sleep-d	UEP-w	UEP-s	UNE-w	UNE-s
BMI	1.000	0.388**	0.424**	-0.317*	0.307*	0.162	0.222	0.222	0.103	0.064	0.046	0.097	0.149
AI	0.388**	1.000	0.986**	-0.543**	0.552**	0.295*	0.139	0.467**	0.171	-0.004	0.174	0.060	0.345*
AHI	0.424**	0.986**	1.000	-0.551**	0.560**	0.300*	0.161	0.511**	0.189	0.023	0.181	0.099	0.341*
SaO <sub>2</sub> nadir	-0.317*	-0.543**	0.551**	1.000	0.999**	-0.283*	-0.172	-0.419**	-0.34	-0.052	-0.207	-0.122	-0.283*
DOD	0.307*	0.552**	0.560**	-0.999**	1.000	0.280*	0.169	0.428**	0.032	0.048	0.217	0.118	0.296*
wake-s	0.162	0.295*	0.300*	-0.283*	0.280*	1.000	0.684**	0.685**	0.494**	0.002	0.012	0.164	0.225
wake-d	0.222	0.139	0.161	-0.172	0.169	0.684**	1.000	0.523**	0.666**	-0.059	0.012	0.070	0.200
sleep-s	0.222	0.467**	0.511**	-0.419**	0.428**	0.685**	0.523**	1.000	0.667**	0.107	0.100	0.202	0.329*
sleep-d	0.103	0.171	0.189	-0.034	0.032	0.494**	0.666**	0.667**	1.000	0.004	0.018	0.101	0.207
UEP-w	0.064	-0.004	0.023	-0.052	0.048	0.002	-0.059	0.107	0.004	1.000	0.481**	0.519**	0.283*
UEP-s	0.046	0.174	0.181	-0.207	0.217	0.012	0.012	0.100	0.018	0.481**	1.000	0.333*	0.615**
UNE-w	0.097	0.060	0.099	-0.122	0.118	0.164	0.070	0.202	0.101	0.519**	0.333*	1.000	0.547**
UNE-s	0.149	0.345*	0.341*	-0.283*	0.296*	0.225	0.200	0.329*	0.207	0.283*	0.615**	0.547**	1.000

\*P<0.05

\*\*P<0.01

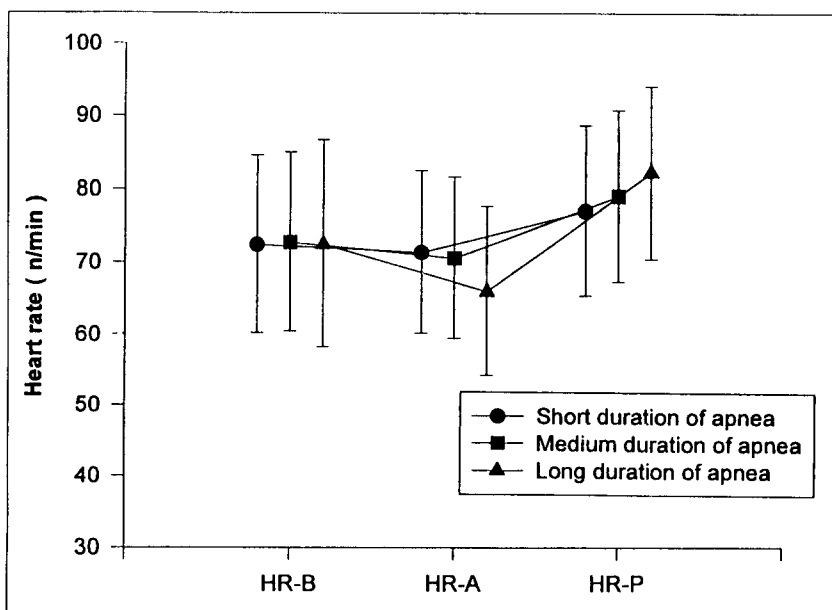
Definitions of abbreviations : BMI=body mass index ; AI=apnea index ; AHI=apnea-hypopnea index ; DOD=degree of oxygen desaturation ; wake-s=mean systolic blood pressure during waking ; wake-d=mean diastolic blood pressure during waking ; sleep-s=mean systolic blood pressure during sleep ; sleep-d=mean diastolic blood pressure during sleep ; UEP-w=urine epinephrine concentration during waking ; UEP-s=urine epinephrine concentration during sleep ; UNE-w=urine norepinephrine concentration during waking ; UNE-s=urine norepinephrine concentration during sleep

**Table 3.** The changes of heart rates according to the duration of apnea in obstructive sleep apnea syndrome patients group

	HR-B	HR-A	HR-P	$\Delta\text{SaO}_2$	$\Delta\text{HR}$
Short duration of Apnea	$72.4 \pm 12.2$	$71.3 \pm 11.2$	$76.9 \pm 11.6$	$10.0 \pm 6.3$	$6.3 \pm 4.0$
Medium duration of Apnea	$72.7 \pm 12.3$	$70.5 \pm 11.1$	$78.9 \pm 11.7$	$12.9 \pm 6.4$	$8.9 \pm 4.1$
Long duration of Apnea	$72.4 \pm 14.2$	$65.9 \pm 11.7$	$82.1 \pm 11.8$	$21.7 \pm 7.4$	$16.2 \pm 5.0$

Results are mean  $\pm$  SD.

Definitions of abbreviations : HR-B=Heart rate during 10 sec before the onset of obstructive sleep apnea ; HR-A=Heart rate during obstructive sleep apnea ; HR-P=Heart rate during 10 sec after the termination of obstructive sleep apnea ;  $\Delta\text{SaO}_2$ =The difference between  $\text{SaO}_2$  just before the onset of obstructive sleep apnea and  $\text{SaO}_2$  nadir after the termination of obstructive sleep apnea ;  $\Delta\text{HR}$ =The difference of heart rates between apneic and postapneic period (HR-P – HR-A).



**Fig. 4.** The changes of heart rates according to the duration of apnea before, during and after apneic events.

Definitions of abbreviations : HR-B=Heart rate during 10 sec before the onset of obstructive sleep apnea ; HR-A=Heart rate during obstructive sleep apnea ; HR-P=Heart rate during 10 sec after the termination of obstructive sleep apnea.

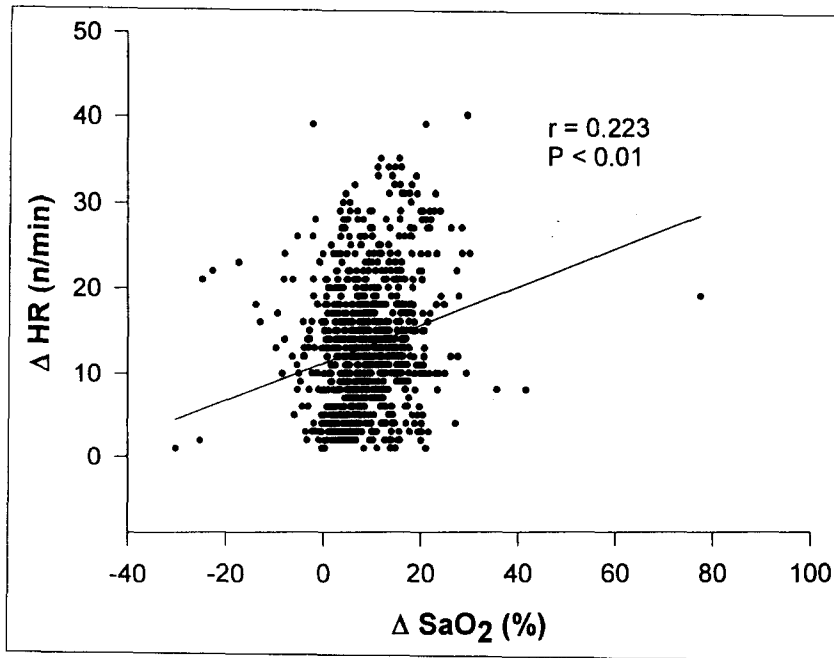


Fig. 5. Correlation between the difference of arterial oxygen saturation between before and after apneic event ( $\Delta\text{SaO}_2$ ) and the difference of heart rates between apneic and postapneic period ( $\Delta\text{HR}$ ).

증가하였고 ( $P < 0.01$ ),  $\Delta\text{SaO}_2$ 와  $\Delta\text{HR}$  사이에는 유의한 상관관계가 있었다( $r = 0.223$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 5).

#### 6. 폐쇄성 수면 무호흡의 동반 여부와 각성시 및 수면 중 심부정맥 발생 빈도와의 관련성

OSAS 29명중 1명에서 심실빈맥 (ventricular tachycardia), 3명에서 심방세동 (atrial fibrillation)이 각성시와 수면중 모두에서 있었던 반면 Control에서는 이들 심부정맥이 관찰되지 않았다. 동정지 (sinus pause), 상심실성 기외수축 (supraventricular ectopy) 및 심실성 기외수축 (ventricular ectopy)이 두군 모두에서 관찰되었으며 이들 심부정맥의 발생 빈도는 유의한 차이가 없었다. 상심실성 기외수축과 심실성 기외수축이 두군 모두에서 가장 흔히

관찰되었고, Control에서는 심실성 기외수축이 각성시에 비하여 수면중에 현저히 감소한 반면 OSAS에서는 수면중에도 각성시와 비교하여 유의한 감소를 보이지 않았다 ( $P < 0.05$ ) (Table 4).

#### 고 찰

폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서는 상기도가 폐쇄된 상태에서 흡식 노력 (inspiratory effort)의 증가로 인해 흉강내 아대기압 (subatmospheric pressure)의 반복적인 상승이 동반되고<sup>16)</sup>, 수면 무호흡 (sleep apnea)에 의한 저산소증과 더불어 고탄산증 (hypercapnia)이 동반될 수도 있다. 흡식 노력의 증가, 저산소증 및 고탄산증이 각성 역치 (arousal threshold)에 도달하면 각성반응 (arousal response)을 유발하여 상기도의 개통성이 회복되는데,

**Table 4.** Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea syndrome patients group (OSAS) and control group (Control) during waking and sleep

	OSAS(n=29)		Control(n=25)	
	Waking	Sleep	Waking	Sleep
Sinus pause	5	6	4	5
Supraventricular ectopy	19	18	19	11
Single	17	17	19	11
Complex	4	3	6	1
Supraventricular tachycardia	2	0	1	1
Atrial fibrillation	3	3	0	0
Ventricular ectopy	11	11	12	5
Single	11	10	12	5*
Complex	2	1	1	1
Ventricular tachycardia	1	1	0	0

\*P<0.05

상기도 폐쇄에 의한 수면 무호흡과 각성에 의하여 상기도 개통성이 회복되는 주기가 전체 수면시간 동안 수십회 내지 수백회 반복된다<sup>17)</sup>. 이들 환자에서는 무호흡에 의한 수면중의 반복적인 저산소증, 고탄산증, 각성반응 및 흉강내 아대기압의 상승 등이 혈액학적 변화 (hemodynamic changes)를 초래할 수 있는 것으로 생각되고 있으며, 전신성 고혈압, 폐동맥 고혈압, 심부정맥, 심근경색증 및 뇌졸중 등 심혈관계 기능부전의 발생과도 관련이 있을 것으로 추측되고 있다

17~20)

특히 수면 무호흡은 전신성 혈압 (systemic blood pressure)의 변화에 영향을 미치는 중요한 요인으로 생각되고 있으나 현재까지 병태생리학적 기전에 관한 정설은 확립되지 못한 실정이다. 저자들이 전체 대상에서 분석한 자료에 의하면 수면중 및 각성시 평균 수축기 혈압은 무호흡지수, 무호흡-저호흡지수, 수면중 동맥혈 최저 산소포화도 및 산소 탈포화정도와 유의한 관련성이 있었으며, 수면중 요 norepinephrine 농도는 무호흡지수, 무호흡-저호흡지수, 수면중 산소 탈포화도 및 수면중 평균 수축기 혈압과 관련성이 있었다. 특히 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서는 수

면중의 요 norepinephrine 농도가 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있음을 관찰함으로써 이들 환자들에서는 수면중에 자율신경계 특히 교감신경계 활성도가 증가함을 알 수 있었다. 이러한 실험 결과를 통해 각성시와 수면중의 전신성 혈압은 수면중에 발생하는 무호흡과 저산소증의 정도에 따라 변화될 수 있으며, 반복되는 저산소증과 각성에 의한 수면중 교감신경계 활성화도 변화가 전신성 혈압의 변화를 초래하는 중요한 요인이 될 수 있을 것으로 생각되었다.

반면에 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들의 각성시 요 norepinephrine 농도가 대조군과 유의한 차이가 없었고, 특히 각성시 및 수면중 norepinephrine 농도가 전신성 고혈압의 동반 여부와도 상호 관련성을 보이지 않았다. 따라서 본 실험을 통해 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서 수면중에 전신성 혈압이 상승하는 이유를 설명할 수는 있었지만, 이들 환자에서 각성시에도 혈압 상승이 지속되는 전신성 고혈압의 발생 기전을 이해할 수는 없었다. 그러나 저자들이 실시했던 다른 실험에서 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 정상인과 달리 혈중 norepinephrine의 일중 변동 (circadian rhythm)이 현저히 소실됨을 관찰한 바

있다<sup>8)</sup>. 따라서 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 수면 무호흡에 의한 반복적인 저산소증과 각성반응으로 수면중에 교감신경계가 활성화되며, 이러한 현상이 장기간 반복되면 교감신경계의 유출 (sympathetic outflow)이 고수위로 재조정됨으로써 각성시에도 혈압 상승이 지속되는 전신성 고혈압이 발생할 수 있다는 설명이 가능하다<sup>9, 21, 22)</sup>. 그러나 이러한 자료만으로는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군과 전신성 고혈압 발생과의 직접적인 관련성을 입증하기는 어려우며, 전신성 고혈압 발생에 영향을 미치는 연령이나 비만과 같은 다른 공통적인 요인들과의 관련성 여부 또한 불명하므로 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

수면단계 (sleep stages)에 따라 다소 차이가 있지만 일반적으로 수면중에는 각성시에 비하여 교감신경계 활성도는 감소하는 반면 부교감신경계 활성도가 증가되기 때문에 각성시에 비하여 전신성 혈압이 감소하며, 수면중 혈압 하강이 없는 경우에는 심혈관계 합병증의 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다<sup>20, 23~25)</sup>. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 수면중 혈압 하강이 없는 경우가 대조군에 비하여 많은 경향을 보였는데, 이것은 이들 환자에서 관찰되는 수면중 교감신경계 활성도의 상대적 증가와 관련이 있을 것으로 추측된다. 그러나 저자들의 실험에서는 폐쇄성 수면 무호흡 이외에도 전신성 고혈압 자체가 수면중 혈압의 변화에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 완전히 배제되어 있지 않기 때문에 앞으로 보다 많은 환자를 전신성 고혈압의 동반 여부에 따라 분류하여 관찰함으로써 폐쇄성 수면 무호흡이 수면중 혈압의 변화에 미치는 효과를 보다 명확히 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 약 80%에서 수면중에 동성 서맥 (sinus bradycardia)과 동성 빈맥 (sinus tachycardia)이 연쇄적으로 일어나는 동성 서맥성빈맥성 부정맥 (sinus bradytachyarrhythmia)이 관찰되는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 저자들이 수면 무호흡이 심박동수 변화에 미치는 영향을 분석한 자료에서 무호흡 시기 (apneic period) 동안의 심박동수는 무호흡이 시작되기 전에 비하여 감소하였고,

무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기 (postapneic period)에는 무호흡이 시작되기 전에 비하여 유의한 증가를 보였다. 무호흡 시기 (apneic period) 동안의 심박동수 감소는 무호흡에 의한 저산소증이 말초 화학수용체 (peripheral chemoreceptor)를 자극함으로써 생기는 부교감신경계 활성도의 증가와 관련이 있을 것으로 생각되며<sup>17)</sup>, 무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기의 심박동수 증가는 각성반응 (arousal response)에 의한 교감신경계 활성도 증가에 기인하는 것으로 생각된다<sup>6, 15, 26, 27)</sup>. 무호흡에 의한 심박동수 변화는 무호흡의 기간 (duration of apnea)이 길수록 더욱 현저하였으며, 무호흡 시기와 무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기의 심박동수 차이 ( $\Delta HR$ )는 무호흡 발생 전후의 동맥혈 산소포화도의 차이 ( $\Delta SaO_2$ )와 매우 유의한 상관관계를 보였다. 이러한 현상은 무호흡의 기간이 길수록 저산소증이 더욱 심해지고 저산소증이 심할수록 각성의 정도와 자율신경계 활성도의 변화가 증가하기 때문으로 해석된다.

수면중에는 교감신경계 활성도에 비하여 부교감신경계 활성도가 상대적으로 크기 때문에 일반적으로 심부정맥의 발생 빈도가 각성시에 비하여 감소하는 것으로 알려져 있다. 저자들의 자료에서 대조군은 심실성 기외수축 (ventricular ectopy)의 빈도가 각성시에 비하여 수면중에 현저히 감소되었던 반면 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서는 수면중에도 각성시와 차이가 없었으며 이것은 이들 환자에서 대조군에 비하여 증가되어 있는 수면중 교감신경계 활성도와 관련이 있을 것으로 생각된다. 다른 연구자들의 보고와 같이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서 심실성 기외수축 이외에도 다양한 형태의 심부정맥이 동반되었으며<sup>5~7, 28)</sup>, 특히 심실빈맥 (ventricular tachycardia)이 각성시와 수면중 모두에서 관찰된 예도 있었다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 심부정맥의 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다. 이것은 전신성 고혈압이 동반된 경우가 대조군에 포함되어 있는 것과 관련이 있을 것으로 추측되며, 앞으로 심혈관계 질환이 동반되지 않은 대조군과의 비교 관찰이 필요할

것으로 생각된다.

결론적으로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 수면중에 무호흡, 저산소증 및 각성의 주기가 반복됨으로써 교감신경계 활성도의 변화가 초래될 수 있으며, 반복되는 저산소증과 교감신경계 활성화 증가는 전신성 혈압 및 심기능의 변화를 포함한 여러 가지 심혈관계 기능부전의 발생에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 따라서 이들 환자에서 심혈관계 기능부전을 예방하기 위해서는 정확한 진단과 적절한 치료법의 적용을 통해 수면 무호흡을 적극적으로 치료하여야 한다고 생각한 다.

## 요 약

### 연구배경 :

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서 동반될 수 있는 전신성 고혈압과 심부정맥을 포함한 심혈관계 기능부전은 장기사망률을 증가시키는 중요한 요인으로 생각되고 있다. 그러나 이들 환자에서 심혈관계 기능부전이 발생하는 병태생리학적 기전에 관한 정설은 확립되지 못한 실정이다.

### 방 법 :

저자들은 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자 29명과 대조군 25명을 대상으로 수면다원검사, 각성시와 수면중 요 catecholamines 농도 측정, 24시간 활동중 심전도 및 혈압 감시를 실시하여 자료를 비교 분석함으로써 폐쇄성 수면 무호흡이 전신성 혈압, 심조율 및 요 catecholamines 농도 변화에 미치는 영향을 이해하고자 하였다.

### 결 과 :

1) 요 norepinephrine (UNE) 및 epinephrine (UEP) 농도는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자와 대조군 모두에서 각성시에 비하여 수면중에 유의하게 감소하였다( $P<0.01$ ). 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들의 수면중 UNE 농도는 대조군에 비하여 유의하게 높았으나( $P<0.05$ ), 각성시 UNE 농도는 대조군과 유의한 차이가 없었다. 두군 모두에서 전신성 고혈

압의 동반 여부와 각성시 및 수면중 UNE 및 UEP 농도 상호간의 관련성은 없었다.

2) 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서는 수면중 혈압 하강이 없는 경우 (non-dipper)가 통계적으로 유의하지는 않았으나 대조군에 비하여 많은 경향을 보였으며( $P=0.089$ ), 수면중 혈압 하강의 유무와 전신성 고혈압의 동반 여부와는 상호 관련성이 없었다.

3) 전체 연구 대상에서 각성시 및 수면중 평균 수축기 혈압은 무호흡지수, 무호흡-저호흡지수, 수면중 최저 산소포화도, 수면중 산소 탈포화 정도와 상호 관련성이 있었으며, 수면중 UNE 농도는 무호흡지수, 무호흡-저호흡지수, 수면중 최저 산소포화도 및 산소 탈포화 정도, 수면중 평균 수축기 혈압과 관련성이 있었다.

4) 무호흡지수가 20 이상인 14명의 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서 무호흡 시기 동안의 심박동수는 무호흡이 시작되기 전에 비하여 감소하였고, 무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기에는 무호흡이 시작되기 전에 비하여 유의한 증가를 보였으며( $P<0.01$ ), 이러한 변화는 무호흡의 기간이 길수록 더욱 현저하였다( $P<0.01$ ). 무호흡 시기와 무호흡이 끝나고 호흡이 재개되는 시기의 심박동수 차이 ( $\Delta HR$ )는 무호흡 발생 전후의 동맥혈 산소포화도의 차이 ( $\Delta SaO_2$ )와 매우 유의한 상관관계를 보였다 ( $r=0.223$ ,  $P<0.001$ ).

5) 심부정맥의 발생 빈도는 두군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 대조군에서는 심실성 기외수축이 각성시에 비하여 수면중에 현저히 감소하였으나( $P<0.05$ ), 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들에서는 수면중에도 각성시와 차이가 없었다.

### 결 론 :

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 수면중에 무호흡, 저산소증 및 각성의 주기가 반복됨으로써 교감신경계 활성도의 변화가 초래될 수 있으며, 반복되는 저산소증과 교감신경계 활성화 증가는 전신성 혈압 및 심기능의 변화를 포함한 여러 가지 심혈관계 기능부전의 발생에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 문화식, 이숙영, 최영미, 김치홍, 권순석, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 혈압 및 폐기능의 변화에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 42 : 206, 1995
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C : Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 94 : 1200, 1988
- He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 94 : 9, 1988
- Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE : High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 72, 1994
- Miller WP : Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 73 : 317, 1982
- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroede JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC : Sleep-induced apnea syndrome : prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63 : 348, 1977
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA : Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52 : 490, 1983
- 문화식, 노대근, 최영미, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학 : 전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 catecholamines 농도 변화. *결핵 및 호흡기질환* 43 : 600, 1996
- Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG : Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103 : 1763, 1993
- Shepard JW Jr : Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 13 : 437, 1992
- Levinson PD, Millman RP : Cause and Consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 151 : 455, 1991
- Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG : Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 135 : 525, 1987
- Laragh JH, Brenner BM : Hypertension-pathophysiology, diagnosis and management, 2nd ed., New York, Raven Press, 1995
- Rechtschaffen A, Kales A : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, Brain information service / brain research institute, University of California Los Angeles, 1968
- Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R : Bradycardia during sleep apnea - characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 69 : 1286, 1982
- 문화식, 최영미, 송정섭, 박성학 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 atrial natriuretic peptide 농도 변화. *수면-정신생리* 2 : 156, 1995
- 문화식 : 수면과 관련된 호흡장애. *수면-정신생리* 2 : 55, 1995
- Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS : Sleep

- apnea and systemic hypertension : A causal association Review. *Am J Med* 91 : 190, 1991
19. Davies RJO, Crosby J, Prothero A, Strandling JR : Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Science* 86 : 417, 1994
  20. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelly DT, Sullivan CE : Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 16 : 539, 1993
  21. Watanabe T, Mano T, Iwase S, Sugiyama Y, Okada H, Takeuchi S, Furui H, Kobayashi F : Enhanced muscle sympathetic nerve activity during sleep apnea in the elderly. *J Auton Nerv syst* 37 : 223, 1992
  22. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR : Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 103 : 722, 1993
  23. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T : Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 19 : 382, 1996
  24. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C : Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 16 : 545, 1993
  25. Pickering TG : The clinical significance of diurnal blood pressure variations. *Circulation* 81 : 700, 1990
  26. Shepard JW Jr : Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 65 : 1250, 1990
  27. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A, Smirne S : Heart rate variability during sleep in snorers with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 102 : 1023, 1992
  28. Shepard Jr JW, Garrison W, Grither DA, Dolan GF : Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 88 : 335, 1985
-