

□ 원 저 □

전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 Catecholamines 농도 변화

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

문화식 · 노대근 · 최영미 · 김영균 · 김관형 · 송정섭 · 박성학

= Abstract =

The Changes of Plasma Catecholamines Concentration during Waking and Sleep in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients with Systemic Hypertension.

Hwa Sik Moon, M.D., Dae Guen Lo, M.D., Young Mee Choi, M.D., Young Kyoong Kim, M.D.,
Kwan Hyung Kim, M.D., Jeong Sup Song M.D. and Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : Recent studies reported that untreated patients with obstructive sleep apnea syndrome had high long-term mortality rates, and cardiovascular complications of these patients had a major effect on mortality. Several data indicates that obstructive sleep apnea syndrome contributes to the development of diurnal systemic hypertension. But the pathophysiological mechanism of the development of systemic hypertension in these patients is still uncertain. This study was performed to evaluate the possible role of sympathetic nervous system activity for the development of systemic hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

Method : 35 patients with obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) and 13 control subjects(Control) were included in this study. 21 patients of OSAS

* 본 논문은 1994년도 가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 임상의학연구비의 보조로 이루어 졌음.

* 본 논문의 요지는 1995년도 제 81차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

were normotensives(OSAS-NBP), and 14 patients of OSAS were hypertensives(OSAS-HBP). Full night polysomnography was undertaken to all subjects. We measured plasma norepinephrine(NE) and epinephrine(EP) concentrations during waking and sleep, using high performance liquid chromatography, in all patients and control subjects.

Results : In OSAS, OSAS-NBP and Control, plasma NE and EP concentrations during sleep were lower than during waking($p<0.01$). But, in OSAS-HBP, there was no difference between during waking and sleep. Plasma NE concentrations during sleep of OSAS, OSAS-NBP and OSAS-HBP were higher than Control($p<0.05$). In OSAS-HBP, daytime systolic blood pressure correlated with plasma NE concentration during sleep($r=0.7415$, $p<0.01$), and correlated inversely with mean arterial oxygen saturation($r=-0.6465$, $p<0.05$) or arterial oxygen saturation nadir($r=-0.6114$, $p<0.05$) during sleep.

Conclusion : The sympathetic activity during sleep of obstructive sleep apnea syndrome patients was higher than control subjects. In obstructive sleep apnea syndrome patients with systemic hypertension, there was no diurnal variation of sympathetic activity, and there was correlation between daytime systolic blood pressure and sympathetic activity during sleep. These data suggests that chronic hyperactivity of sympathetic nervous system may contribute to the development of diurnal systemic hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

Key Words : Obstructive sleep apnea syndrome, Systemic hypertension, Catecholamines

서 론

폐쇄성 수면 무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome)은 대표적인 수면과 관련된 호흡장애(sleep-related respiratory disturbances)로서 적절한 치료를 실시하지 않을 경우 장기사망율(long-term mortality rates)이 높으며 전신성 고혈압(systemic hypertension)을 포함한 심혈관계 합병증이 이들 환자의 주된 사망원인으로 지적되고 있다¹⁾. 수면단계(sleep stages)에 따라 차이가 있으나 일반적으로 정상 수면중에는 전신성 혈

압(systemic blood pressure)과 심박동수가 각성시에 비하여 감소하는데, 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면중 호흡상태에 따라 전신성 혈압의 주기적 상승과 더불어 심박동수와 심박출량이 현저한 변화를 보인다^{1~4)}. 이들 환자에서 전신성 혈압의 상승이 대부분 수면중에 관찰되지만 많은 환자에서는 각성시에도 혈압의 상승이 지속되는 것으로 알려져 있다^{1,5~11)}. 전신성 고혈압 환자의 약 30%에서 수면 무호흡증후군이 발견되고 수면 무호흡증후군 환자의 30% 내지 70%에서 전신성 고혈압이 동반되는 것으로 보고

되어 있으나^{3,12)}, 수면 무호흡증후군 환자에서 전신성 고혈압 발생의 병태생리에 대한 이해는 매우 부족한 실정이다. 현재 이들 환자에서 전신성 고혈압의 발병기전에 대한 연구결과는 보고자에 따라 다소 차이가 있으나, 수면중 반복되는 저산소증과 각성반응에 의한 교감신경계 활성도의 변화가 전신성 혈압의 상승과 관련이 있을 것으로 추측되고 있다^{1,13~19)}.

저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자와 정상인을 대상으로 교감신경계 활성도의 변화를 알기 위한 간접적인 방법으로 norepinephrine(이하 NE로 약함)과 epinephrine(이하 EP로 약함)을 각성시와 수면중에 각각 말초정맥혈로부터 측정하여 이들에서 차이가 있는지 여부를 관찰하고, 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자와 정상 혈압을 보이는 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 catecholamines의 농도를 비교 분석함으로써 이들 환자에서 전신성 고혈압의 동반이 교감신경계 활성도의 변화와 어떠한 관련성이 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

수면장애 클리닉에서 수면설문지검사(sleep questionnaires)와 수면다원검사(polysomnography)를 실시하여 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 확진된 35명을 전체 환자군(이하 OSAS로 약함)으로 하였고, 이들 전체 환자군(OSAS)을 다시 세분하여 14명의 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군(이하 OSAS-HBP로 약함)과 21명의 전신성 고혈압이 동반되지 않은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군(이하 OSAS-NBP로 약함)으로 구분하였다. 고혈압의 병력이 있어 항고혈압제를 복용중인 경우와 최소 3회 이상 연속 진찰하고 진찰시마다 2회이상 측정된 확장기 혈압이 90mmHg이상이거나 수축

기 혈압이 140mmHg이상인 경우를 전신성 고혈압이 동반된 환자로 정의하였고²⁰⁾, 심폐기능과 전신성 혈압이 정상범위이고 수면장애의 임상증상이 없을 뿐만 아니라 수면다원검사서 정상소견을 보인 13명을 정상 대조군(이하 Control로 약함)으로 하였다.

2. 방법

수면다원검사를 실시하기 최소 5일전부터 수면에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제를 복용하지 않도록 하였고 고혈압 환자의 경우에는 항고혈압제의 투여를 중지하도록 지시하였다. 모든 대상이 수면다원검사를 위해 검사실에 도착하면 검사용 침대에서 최소 1시간이상 양와위 상태로 안정시킨 후 각성상태에서 말초정맥혈을 채혈하여 이를 각성시의 혈중 NE 및 EP 농도 측정에 사용하였으며 채혈은 저녁 9시와 10시 사이에 실시하였다. 수면다원검사를 실시하기 전에 먼저 수면설문지검사를 실시하였고 신체계측과 더불어 2회이상 연속하여 혈압을 측정하였다. 수면다원검사는 문화식등²¹⁾이 기술한 것과 동일한 방법으로 하루밤 전체수면기간(total sleep period) 동안 실시하였으며 검사시간은 최소 6시간 이상이였다. 수면다원검사를 시작하기 전에 헤파린(heparin 2,500IU)을 혼합한 생리식염수 500ml를 환자의 말초정맥에 연결하여 수면중 말초정맥혈 채혈시까지 점적주입함으로써 채혈에 의한 환자의 각성을 방지하고자 노력하였다. 수면다원검사를 시작한 후 수면 상태에서 무호흡이 빈번하게 나타나거나 수면을 시작하여 최소 2시간이상 경과한 후에 다시 말초정맥혈을 채혈하여 이를 수면중의 혈중 NE 및 EP 측정에 이용하였으며 채혈은 새벽 2시와 3시 사이에 실시하였다. 채혈한 혈액은 EDTA 항응고제가 처리된 용기에 담아 즉시 원심분리한 후 혈장을 모아 NE 및 EP 농도 측정시 까지 -70℃ 실험실 냉장고에 보관하였다. 수면단계의 분석은 Rechtsch-

haffen과 Kales의 판독기준에 따라 실시하였고²²⁾, 무호흡(apnea)은 호흡이 10초이상 정지되는 경우로 정의하였으며 저호흡(hypopnea)은 호흡이 50%이상 감소된 상태가 10초이상 지속되고 동맥혈 산소포화도가 기저치와 비교하여 4%이상 감소하는 경우로 정의하였다. 무호흡지수(apnea index, AI)와 저호흡지수(hypopnea index)는 각각 전체 수면시간(total sleep time)중 나타난 무호흡 혹은 저호흡 횟수를 전체 수면시간(hour)으로 나누어 산출하였고, 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI)는 무호흡지수와 저호흡지수를 합한 값으로 하였다. 수면중 산소탈포화 정도(degree of oxygen desaturation, DOD, %)는 각성시 동맥혈 산소포화도와 수면중 동맥혈 최저산소포화도(SaO₂ nadir, %)와의 차이를 각성시 동맥혈 산소포화도에 대한 백분율로 표시하였다. 수면다원검사기록의 판독에서 무호흡지수가 5이상인 경우를 수면 무호흡증후군으로 진단하였으며 우세한 무호흡의 형태에 따라 폐쇄성, 중추성 혹은 혼합형으로 구분하였고 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자만을 연구대상에 포함시켰다. 혈장 NE 및 EP 농도 측정은 HPLC(high performance liquid chromatography, Ewon reference lab., Seoul, Korea) 방법에 의해 실시하였다.

3. 통계 처리

연령이나 비만도(body mass index, BMI, kg/m²)가 전신성 혈압 및 수면다원검사의 지표(polysomnographic data)에 미치는 영향을 배제하기 위하여 수축기와 이완기혈압, 수면다원검사의 각 지표, 혈장 NE 및 EP 농도 사이의 연관성을 연령과 비만도를 통제변수(control variable)로 한 partial correlation coefficient로 검증하였다. OSAS-HBP 14명 중 1명에서 수면중 혈장 NE 및 EP의 측정이 이루어지지 않아 이를 제외하고 통계 처리하였다. OSAS, OSAS-HBP, OSAS-NBP 및

Control 각각에서 각성시와 수면중 혈장 NE 및 EP 농도를 paired Student's t test로 비교 분석하였으며, 각군간의 각성시 NE 및 EP 농도와 수면중 NE 및 EP 농도 각각의 유의성을 unpaired Student's t test로 검증하였고 p-value 0.05이하를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. OSAS, OSAS-HBP, OSAS-NBP 및 Control 각군간의 임상적 특성

OSAS는 모두 35명으로 남자 33명 여자 2명이었고 평균연령은 46.0±12.5세였으며 이들중 OSAS-HBP는 14명으로 남자 12명 여자 2명이었고 평균연령은 53.8 ± 11.5세였으며 OSAS-NBP는 21명으로 모두 남자였고 평균연령은 40.8 ± 10.6세였다. Control은 13명으로 남자 8명 여자 5명이었고 평균연령은 40.2 ± 12.0세였다(Table 1). 이들 각군의 비만도, 수면다원검사의 지표, 전신성 혈압 및 각성시와 수면중의 혈장 NE와 EP 농도의 평균치는 Table 1과 같다.

2. 각군에서 각성시와 수면중의 혈장 NE 및 EP 농도 비교

OSAS, OSAS-HBP, OSAS-NBP 및 Control의 각성시 혈장 NE 농도는 각각 193.5±84.7pg/ml, 160.2±66.8pg/ml, 215.8±89.4pg/ml, 178.3±49.8pg/ml이었고, 수면중 NE 농도는 각각 138.4±50.7pg/ml, 132.8±44.9pg/ml, 141.9±54.8pg/ml, 99.0±27.2pg/ml이었다. 또한 이들에서 각성시의 EP 농도는 각각 76.5±37.1pg/ml, 63.3±12.6pg/ml, 85.3±45.1pg/ml, 74.4±35.9pg/ml이었으며, 수면중 EP 농도는 각각 55.7±24.1pg/ml, 60.2±29.1pg/ml, 52.9±20.7pg/ml, 42.8±21.6pg/ml이었다.

Table 1. Patient Characteristics

	OSAS	OSAS-HBP	OSAS-NBP	Control
Age(year)	46.0±12.5	53.8±11.5	40.8±10.6	40.2±12.0
Sex(M%:F%)	94 : 6	86 : 14	100 : 0	62 : 38
BMI(kg/m ²)	28.1±4.6	29.0±6.5	27.5±2.6	24.7±4.7
Blood pressure				
systolic(mmHg)	129.7±17.9	140.7±15.9	122.4±15.5	121.5±13.5
diastolic(mmHg)	86.4±11.2	91.1±9.2	83.3±11.6	81.5±10.7
AI(n/hr)	35.4±17.8	26.4±18.7	41.4±14.7	0.7±0.6
RDI(n/hr)	39.5±18.0	29.9±19.3	45.8±14.3	1.1±1.1
Mean SaO ₂ (%)	89.1±4.8	90.0±4.8	88.4±4.8	95.9±1.3
SaO ₂ nadir(%)	75.0±7.7	76.0±6.9	74.3±8.2	89.2±4.8
DOD(%)	23.4±7.6	22.2±6.4	24.2±8.4	9.6±5.0
During waking				
NE(pg/ml)	193.5±84.7	160.2±66.8	215.8±89.4	178.3±49.8
EP(pg/ml)	76.5±37.1	63.3±12.6	85.3±45.1	74.7±35.9
During sleep				
NE(pg/ml)	138.4±50.7	132.8±44.9	141.9±54.8	99.0±27.2
EP(pg/ml)	55.7±24.1	60.2±29.1	52.9±20.7	42.8±21.6

Data are given mean±SD.

Definition of abbreviations : OSAS(Group of obstructive sleep apnea syndrome patients with or without systemic hypertension), OSAS-HBP(Group of obstructive sleep apnea syndrome patients with systemic hypertension), OSAS-NBP(Group of obstructive sleep apnea syndrome patients without systemic hypertension), Control(Group of normal subjects), BMI(body mass index, kg/m²), AI(apnea index, n/hr), RDI(respiratory disturbance index, n/hr), Mean SaO₂(mean arterial oxygen saturation during sleep, %), SaO₂ nadir(arterial oxygen saturation nadir during sleep, %), DOD(degree of arterial oxygen desaturation during sleep, %), NE(norepinephrine), EP(epinephrine).

전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군(OSAS-HBP)에서는 수면중의 혈장 NE 농도는 각성시 NE 농도와 비교하여 유의한 차이가 없었으며 EP 농도 역시 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(Fig. 1, Fig. 2). 그러나 OSAS-HBP를 제외한 나머지 세군 모두에서 수면중의 NE 농도 및 EP 농도는 각각 각성시 NE 농도 및 EP 농도와 비교하여 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p<0.01$)(Fig. 1, Fig. 2).

3. 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 동반된 각각의 세군(OSAS, OSAS-HBP, OSAS-NBP)과 대조군(Control) 사이의 각성시와 수면중 혈장 NE 및 EP 농도 비교

폐쇄성 수면 무호흡증후군이 동반된 OSAS, OSAS-HBP 및 OSAS-NBP 세군 모두에서 각성시의 NE 및 EP 농도는 각각 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 이들 세군 모두에서 수면중 NE 농도는 각각 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며($p<0.05$), 수면중 EP 농도는 세군 모두에서 대조군에 비해 다소 높은 경향을 보이나 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다($p>0.05$)(Fig. 3).

4. 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 동반된 세군(OSAS, OSAS-HBP, OSAS-NBP) 사이의 각성시와 수면중 NE 및 EP 농도 비교

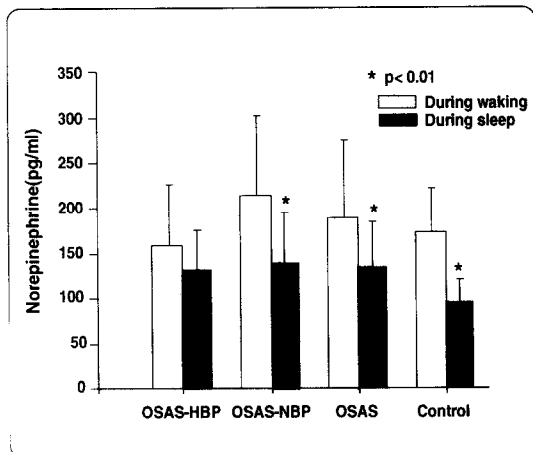


Figure 1. The Comparison of Plasma Concentrations of Norepinephrine between During Waking and Sleep within Each Group.

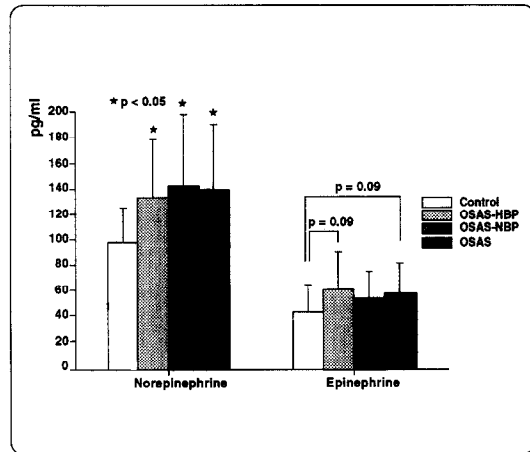


Figure 3. The Comparison of three Groups with the Control in Plasma Norepinephrine and Epinephrine Concentrations During Sleep.

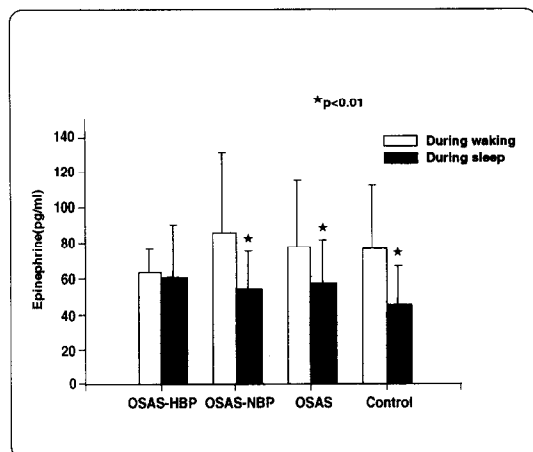


Figure 2. The Comparison of Plasma Epinephrine Concentrations between During Waking and Sleep within Each Group.

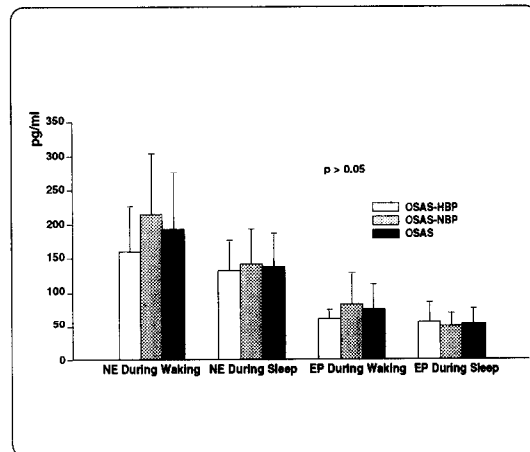


Figure 4. The Comparison of Plasma Norepinephrine and Epinephrine concentrations between During Waking and Sleep among OSAS, OSAS-NBP and OSAS-HBP.

폐쇄성 수면 무호흡증후군이 동반된 OSAS, OSAS-HBP 및 OSAS-NBP 세군 사이의 각성시와 수면중의 혈장 NE 및 EP 농도는 각각 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 4).

5. 수축기 및 이완기 혈압, 무호흡지수,

호흡장애지수, 수면중 동맥혈 평균산소포화도와 최저산소포화도 및 산소탈포화정도, 각성시와 수면중 혈장 NE 및 EP 농도 사이의 상관관계

연령과 비만도를 통제변수로 하여 수축기 및 이완기 혈압, 무호흡지수, 호흡장애지수,

고 찰

수면중 동맥혈 최저산소포화도와 산소탈포화 정도, 각성시와 수면중의 혈장 NE 및 EP 농도 상호간의 관련성을 조사하였다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군을 동반한 전체 환자군(OSAS)에서는 이들 지표중 수축기 혈압과 수면중의 혈장 NE 농도 사이에 유의한 상관관계를 보였다($r=0.4072$, $p<0.05$)(Table 2). 전체 환자군(OSAS)중 전신성 고혈압을 동반하지 않은 환자군(OSAS-NBP)에서는 이들 지표 상호간에 유의한 상관관계가 없었던 반면 전신성 고혈압이 동반된 환자군(OSAS-HBP)에서는 이들 지표중 수축기 혈압이 수면중의 혈장 NE 농도와 유의한 상관관계가 있었으며($r=0.7415$, $p<0.01$)(Table 3)(Fig. 5),

또한 수축기 혈압은 수면중 동맥혈 평균산소포화도($r=-0.6465$, $p<0.05$) 및 최저산소포화($r=-0.6114$, $p<0.05$)와 역상관관계를 보였다(Table 3)(Fig. 6).

수면 무호흡증후군은 전체 인구의 1% 내지 3% 에서 발견되며 노년층 인구에서는 발생빈도가 약 40%에 달하는 비교적 흔한 질환으로 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 대부분을 차지한다^{23,24}. 폐쇄성 수면 무호흡증후군은 수면장애와 관련된 여러가지 임상증상을 일으킬 뿐만 아니라 수면중에 발생하는 심한 환기장애는 심혈관계에 영향을 미쳐 이들 환자의 장기사망율을 증가시키는 중요한 요인이 되는 것으로 알려져 있다^{1,10,11}. 흔히 동반될 수 있는 심혈관계 합병증으로 심부정맥, 전신성 고혈압 및 폐동맥 고혈압등이 논의되고 있으며¹, 특히 전신성 고혈압과 폐쇄성 수면 무호흡증후군과의 연관성을 입증하기 위한 많은 역학적 연구에 기초하여 최근에는 연령, 비만등과 함께 폐쇄성 수면 무호흡증후

Table 2. Correlations of Blood Pressure, Polysomnographic Data, Plasma EP and NE Concentrations in the OSAS

	BP-s	BP-d	AI	RDI	Mean SaO ₂	SaO ₂ nadir	DOD	NE during waking	NE during sleep	EP during waking	EP during sleep
BP-s	-	0.5959**	0.0224	0.0144	-0.1611	-0.1757	0.1663	0.0471	0.4072*	-0.1927	-0.0652
BP-d	0.5959**	-	0.0584	0.0322	-0.1660	-0.1530	0.1579	-0.1220	0.1751	-0.0731	0.0294
AI	0.0224	0.0584	-	0.9739**	-0.6614**	-0.3857*	0.3578*	0.2820	0.0446	0.2419	-0.1298
RDI	0.0144	0.0322	0.9739**	-	-0.6847**	-0.3539*	0.3187	0.2740	0.0717	0.2270	-0.1526
Mean SaO ₂	-0.1611	-0.1660	-0.6614**	-0.6847**	-	0.7142**	-0.6724**	-0.2081	-0.2892	-0.0549	0.0394
SaO ₂ nadir	-0.2065	-0.1530	-0.3857*	-0.3539*	0.7124**	-	-0.9923**	-0.0402	-0.2067	0.1756	-0.0326
DOD	0.1663	0.1579	0.3578*	0.3187	-0.6724**	-0.9923**	-	0.0390	0.1797	-0.1692	0.0428
NE during waking	0.0471	-0.1220	0.2820	0.2740	-0.2081	-0.0402	0.0390	-	0.1903	0.5002**	-0.1908
NE during sleep	0.4072*	0.1751	0.0446	0.0717	-0.2892	-0.2067	0.1797	0.1903	-	-0.2357	0.1221
EP during waking	-0.1927	-0.0731	0.2419	0.2270	-0.0549	0.1756	-0.1629	0.5002**	-0.2357	-	0.307
EP during sleep	-0.0652	0.0294	-0.1298	-0.1526	0.0394	-0.0326	0.0428	-0.1908	0.1221	0.3074	-

Definition of abbreviations : OSAS(Group of obstructive sleep apnea syndrome patients with or without systemic hypertension), BP-s(systolic arterial blood pressure), BP-d(diastolic arterial blood pressure), AI(apnea index), RDI(respiratory disturbance index), Mean SaO₂(mean arterial oxygen saturation during sleep), SaO₂ nadir(arterial oxygen saturation nadir during sleep), DOD(degree of arterial oxygen desaturation during sleep), NE(norepinephrine), EP(epinephrine).

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Table 3. Correlations of Blood Pressure, Polysomnographic Data, Plasma EP and NE Concentrations in the OSAS-HBP.

	BP-s	BP-d	AI	RDI	Mean SaO ₂	SaO ₂ nadir	DOD	NE during waking	NE during sleep	EP during waking	EP during sleep
BP-s	-	0.7267*	0.4252	0.4456	-0.6465*	-0.6114*	0.5958	0.3150	0.7415**	-0.3023	-0.5490
BP-d	0.7267*	-	0.1210	0.1071	-0.3262	-0.3650	0.3961	0.2954	0.4445	0.3502	-0.1992
AI	0.4252	0.1210	-	0.9972**	-0.5981	-0.3665	0.3633	0.1209	0.499	-0.1032	-0.3570
RDI	0.4456	0.1071	0.9972**	-	-0.6019	-0.3622	0.3548	0.1182	0.0673	-0.1490	-0.3977
Mean SaO ₂	-0.6465*	-0.3262	-0.5981	-0.6019	-	0.8770**	-0.8672**	-0.1785	-0.2622	0.4020	0.4091
SaO ₂ nadir	-0.6114*	-0.3650	-0.3665	-0.3622	0.8770**	-	-0.9920**	-0.0484	-0.2602	0.3090	0.1851
DOD	0.5958	0.3961	0.3633	0.3548	-0.8672**	-0.9920**	-	0.0069	0.2192	-0.2438	-0.1160
NE during waking	0.3150	0.2954	0.1209	0.1182	-0.1785	-0.0484	0.0069	-	0.5176	-0.0957	-0.6891*
NE during sleep	0.7415**	0.4445	0.0499	0.0673	-0.2622	-0.2602	0.2192	0.5176	-	-0.4237	-0.4767
EP during waking	-0.3023	0.3502	0.1032	-0.1490	0.4020	0.3090	-0.2438	-0.0959	-0.4237	-	0.5174
EP during sleep	-0.5490	-0.1992	-0.3570	-0.3977	0.4091	0.1851	-0.1160	-0.6891*	-0.4767	0.5174	-

Definition of abbreviations : OSAS-HBP(Group of obstructive sleep apnea syndrome patients with systemic hypertension), BP-s(systolic arterial blood pressure), BP-d(diastolic arterial blood pressure), AI(apnea index), RDI(respiratory disturbance index), Mean SaO₂(mean arterial oxygen saturation during sleep), SaO₂ nadir(arterial oxygen saturation nadir during sleep), DOD(degree of arterial oxygen desaturation during sleep), NE(norepinephrine), EP(epinephrine).

* p < 0.05

** p < 0.01

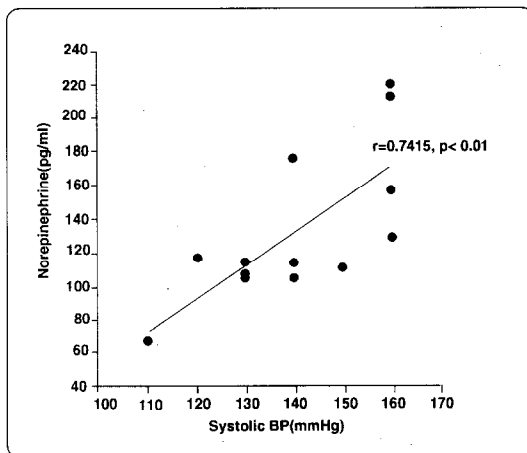


Figure 5. Correlations of Systolic Blood Pressure and plasma Norepinephrine Concentration During Sleep in OSAS-HBP

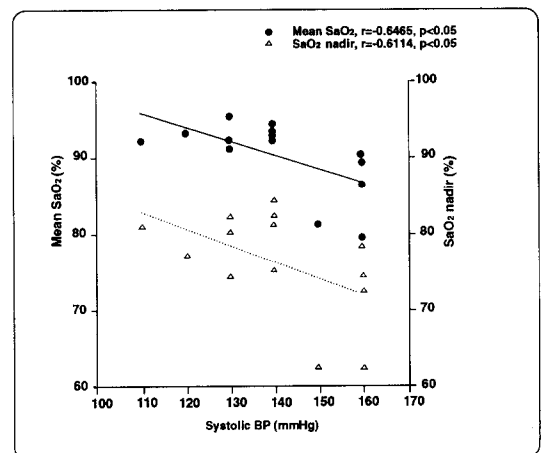


Figure 6. Correlations of Systolic Blood Pressure and SaO₂ nadir or Mean SaO₂ During Sleep in OSAS-HBP

군이 전신성 고혈압 발생의 독립적 위험인자로 인식되는 경향이다^{5~9,12)}. 보고자에 따라 다소 차이는 있으나 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자의 약 50%이상에서 전신성 고혈압이

동반되고 본태성 고혈압으로 생각되는 환자의 약 30% 정도에서 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 관찰되며 수면 무호흡을 효과적으로 치료할 경우 고혈압 호전될 수 있다는 임상

경험을 바탕으로 폐쇄성 수면 무호흡증후군과 전신성 고혈압과의 연관성을 설명하고 있다^{1,5,12)}. 그러나 현재까지 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 전신성 고혈압이 발생하는 병태생리학적 기전에 관한 정설은 확립되지 못한 실정이며, 특히 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 독립적인 요인으로 작용하여 전신성 고혈압이 발생하는지 혹은 이들 환자에서 흔히 동반되는 비만과 같은 공통적인 요인에 의해 폐쇄성 수면 무호흡증후군과 전신성 고혈압이 함께 발생하는지 여부 또한 불명하다¹²⁾.

수면단계(sleep stages)에 따라 다소 차이가 있으나 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 없는 정상인이나 본태성 고혈압 환자에서는 전신성 혈압(systemic blood pressure)이 각성시보다 수면중에 10% 내지 20% 감소하지만^{4,25)}, 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면중에 전신성 혈압과 폐동맥압이 주기적으로 상승하는데 동맥혈 산소포화도가 기저치를 보이는 무호흡의 전반기에 가장 낮으며 그후 점차 상승하여 동맥혈 산소포화도가 최저치를 나타내는 시기 즉 각성반응에 의해 무호흡이 끝나고 호흡이 재개된 직후에 가장 높게 상승한다^{1,4,26)}. 이러한 혈압의 변화는 무호흡에 의한 저산소증과 호흡노력의 증가로 인한 흉강내 아대기압의 상승에 기인하는 것으로 여겨진다¹⁾.

저산소증은 대동맥체(aortic body)와 경동맥소체(carotid body)의 동맥 화학수용체(arterial chemoreceptor)를 활성화하여 간접적으로 전신성 혈압의 상승을 유발한다^{27,28)}. 정상인에서 저산소증에 의해 동맥 화학수용체가 자극되면 뇌간 심혈관중추(brainstem cardiovascular center)의 반응으로 교감신경계가 활성화되어 혈관상(vascular bed)이 수축되고, 또한 부교감신경계의 활성화로 심박동수가 감소하는 동성서맥이 나타나며 호흡중추가 자극되어 환기가 증가한다. 이러한 대상성 과환기(compensatory hyperventilation)에 의해 폐의 신장수용기 혹은 기계수용기

(stretch receptor or mechanoreceptor)의 구심성 신경섬유가 활성화되면 연수로 부터의 교감신경 및 부교감신경의 유출(sympathetic and parasympathetic outflow)이 억제된다. 그러나 정상인과 달리 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면중의 반복되는 상기도 폐쇄로 인하여 대상성 과환기가 일어나지 않으므로 자율신경계 활성화도의 변화를 초래할 수 있다²⁹⁾. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서의 교감신경계 활성화도 변화에 관한 많은 연구가 있었으며 보고에 따라 다소 차이는 있으나 일반적으로 수면중에 교감신경계 활성화도가 증가하고 지속적 양압공급치료(continuous positive airway pressure therapy)나 기관절개술을 시행하여 수면 무호흡을 효과적으로 치료할 경우 증가되었던 교감신경계 활성화도가 정상화되는 것이 관찰되고 있다^{13,14,16,18,19,30,31)}.

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 수면중에 혈압의 주기적 상승을 보일 뿐만 아니라 무호흡과 저산소증이 없는 주간 각성시에도 혈압 상승이 지속되는 전신성 고혈압이 동반되는 경우가 많은 것으로 알려져 있으나 이유는 불명하다¹⁾. 유전적 소인, 비만, 연령, 수면구조 파괴 혹은 수면효율 감소등 여러가지 비특이적 요인들의 관련 가능성이 추측되고 있지만, 최근 전신성 고혈압의 병태생리학적 발생기전에 대한 설명으로 대두된 것이 이들 환자에서 예측되는 교감신경계 활성화도의 만성적 증가이다^{32~34)}. 즉 수면 무호흡으로 인한 저산소증과 각성반응은 교감신경계를 활성화 시키는데 이러한 현상이 반복되고 장기화되어 교감신경의 유출(sympathetic outflow)이 고수위로 재조정되면 교감신경의 긴장(sympathetic tone)이 만성적으로 증가하여 주간에도 혈압상승이 지속되는 전신성 고혈압이 생길 수 있다는 해석이다.

본 논문에서 저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들에서 교감신경계 활성화도의 변화를 관찰하기 위한 간접적인 방법으로 각성

시와 수면중에 혈장 catecholamines 농도를 측정하여 정상 대조군과 비교하고, 또한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들중 전신성 고혈압이 동반된 환자들과 혈압이 정상인 환자들과의 차이점을 관찰함으로써 교감신경계 활성도의 변화가 이들 환자들에서 전신성 고혈압 발생에 미치는 영향을 이해하고자 하였다. 저자들의 자료에서 대조군(Control), 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 진단된 전체 환자군(OSAS) 및 혈압이 정상인 환자군(OSAS-NBP)에서는 norepinephrine(NE)과 epinephrine(EP)의 혈장 농도가 각성시에 비해 수면중에 유의하게 감소한 반면 전신성 고혈압이 동반된 환자군(OSAS-HBP)에서는 각성시와 수면중에 측정한 NE와 EP 혈장 농도 모두 유의한 차이가 없음이 관찰됨으로서, 정상적으로는 수면중에 감소하는 catecholamines의 농도변화가 전신성 고혈압이 동반된 환자군에서는 소실되는 경향을 보였다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 각성시와 달리 수면중에는 전신성 고혈압의 동반 여부에 관계없이 NE 농도가 대조군에 비해 증가된 반면 EP 농도는 대조군과 유의한 차이가 없음을 관찰함으로써 이들 환자들에서는 수면중에 특히 교감신경계 활성도가 증가할 가능성이 예측 되었다. 그러나 이들 환자군에서 각성시와 수면중에 측정한 NE와 EP 혈장 농도는 모두 환자군 상호간에 유의한 차이가 없었다. 저자들은 수면중 호흡장애의 정도, 전신성 혈압 및 각성시와 수면중 혈중 catecholamines 농도 상호간의 관련성을 관찰하기 위해, 고혈압 발생에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있는 연령과 비만도를 통제변수로 하여, 이들 상호간의 상관관계를 조사한 자료에서 대조군 및 다른 환자군들과 달리 전신성 고혈압이 동반된 환자군에서 몇가지 관련성을 관찰할 수 있었다. 즉 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군에서 각성시 catecholamines 농도는 이들 상호간에 상관관계가 없었던 반면 수면중 혈장 NE 농

도는 수축기 혈압과 상관관계가 있으며 또한 수축기 혈압은 수면중 동맥혈 평균산소포화도 및 최저산소포화도와 역상관관계가 있음을 관찰함으로써 수면중에 발생하는 저산소증과 수면중 NE 농도의 증가 즉 교감신경계 활성도의 증가가 이들 환자들에서 전신성 혈압의 변화에 영향을 미치는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각되었다.

이상의 결과에서 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 정상인과 비교하여 상대적으로 수면중에 교감신경계 활성도가 증가하고, 이들 환자들중 전신성 고혈압이 동반된 환자들에서는 정상인 및 전신성 고혈압이 동반되지 않은 환자들과 달리 수면중에도 각성시에 비해 혈장 NE와 EP 농도가 감소하지 않는 경향이 있으며 또한 수면중 저산소증과 교감신경계 활성도의 증가가 전신성 혈압의 변화와 관련이 있음을 알 수 있었다. 이것은 이들 환자들에서 자율신경계 특히 교감신경계의 활성도가 병태생리학적으로 재조정되어 있음을 시사하는 것으로 전신성 고혈압의 발생과도 관련이 있을 것으로 생각되었다.

그러나 catecholamines 혈중농도는 일중 시간변동과 채혈상태에 따라 변화할 수 있으므로 저자들이 각성시와 수면중에 각각 측정한 자료만으로 전체 수면시간과 전체 각성상태의 혈중농도를 반영하는데 어려움이 있고, 혈압 역시 각성시에만 측정하였기 때문에 수면중 전신성 혈압의 변동을 포함한 일중변화를 관찰할 수 없었으므로 본 실험만으로 결론을 내리기는 어렵다고 생각한다. 앞으로 저자들은 24시간 catecholamines 혈중농도 측정, 24시간 활동중 혈압감시와 심전도감시를 통해 폐쇄성 수면 무호흡증후군에서의 혈액학적 변화와 관련된 연구를 계속할 계획이다.

요 약

연구배경 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군은

수면장애와 관련된 여러가지 임상증상을 일으킬 뿐만 아니라 수면중에 발생하는 심한 환기장애는 심혈관계에 영향을 미쳐 이들 환자의 장기사망율을 증가시키는 중요한 요인이 되는 것으로 알려져 있으며 흔히 동반될 수 있는 심혈관계 합병증으로 심부정맥, 전신성 고혈압 및 폐동맥 고혈압등이 있다. 특히 전신성 고혈압과 폐쇄성 수면 무호흡증후군과의 연관성을 입증하기 위한 많은 역학적 연구에 기초하여 최근에는 연령, 비만등과 함께 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 전신성 고혈압 발생의 독립적 위험인자로 인식되는 경향이다. 현재까지 병태생리학적 기전에 관한 정설은 확립되지 못한 실정이지만 이들 환자에서 예측되는 교감신경계 활성도의 만성적 증가가 전신성 고혈압 발생과 관련이 있을 것으로 추측되고 있다.

본 논문에서 저자들은 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자와 혈압이 정상인 환자들 및 정상 대조군을 대상으로 각성시와 수면중에 각각 혈장 catecholamines 농도를 측정하여 비교함으로써 이들 환자에서 전신성 고혈압의 동반이 교감신경계 활성도의 변화와 어떠한 관련성이 있는지 알아보고자 하였다.

방 법 : 전체 수면기간동안 실시한 수면다원검사에서 정상소견을 보였고 혈압이 정상인 대조군 13명과 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 확진된 전체 환자군 35명(전신성 고혈압이 동반된 환자군 14명과 혈압이 정상인 환자군 21명)을 대상으로 각성시와 수면중의 혈장 norepinephrine(NE)과 epinephrine(EP) 농도를 측정하여 비교하였으며, 수면중 호흡장애의 정도, 전신성 혈압 및 혈장 NE와 EP 농도 상호간의 관련성을 관찰하였다.

결 과 : 대조군, 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 진단된 전체 환자군 및 혈압이 정상인 환자군에서는 NE와 EP의 혈장 농도가 각성

시에 비해 수면중에 유의하게 감소하였던 반면 전신성 고혈압이 동반된 환자군에서는 각성시와 수면중에 측정된 NE와 EP 혈장 농도 모두 유의한 차이가 없었다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 각성시와 달리 수면중에는 전신성 고혈압의 동반 여부에 관계없이 NE 농도가 대조군에 비해 증가된 반면 EP 농도는 대조군과 유의한 차이가 없음을 관찰할 수 있었다. 그러나 전신성 고혈압의 동반 여부에 따라 분류한 각각의 환자군에서 각성시와 수면중에 측정된 NE와 EP 혈장 농도는 모두 유의한 차이가 없었다. 전신성 고혈압이 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군에서 수면중 혈장 NE 농도는 수축기 혈압과 상관관계가 있었으며 또한 수축기 혈압은 수면중 동맥혈 평균산소포화도 및 최저산소포화도와 역상관관계가 있음이 관찰되었다.

결 론 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 정상인과 비교하여 상대적으로 수면중에 교감신경계 활성도가 증가하고, 이들 환자들 중 전신성 고혈압이 동반된 환자들에서는 정상인 및 전신성 고혈압이 동반되지 않은 환자들과 달리 각성시에 비해 수면중에도 혈장 NE와 EP 농도가 감소하지 않는 경향이 있으며 또한 수면중의 저산소증과 교감신경계 활성도의 증가가 전신성 혈압의 변화와 관련이 있음을 알 수 있었다. 이것은 이들 환자에서 자율신경계 특히 교감신경계의 활성도가 병태생리학적으로 재조정되어 있음을 시사하는 것으로 전신성 고혈압의 발생과도 관련이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 문화식 : 수면과 관련된 호흡장애. 수면-정신생리 2(1) : 55, 1995
- 2) Shepard JW : Gas exchange and hemodynamics during sleep. Med Clin North Am 69 : 1243, 1985

- 3) Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC : Hemodynamics in sleep-induced apnea : studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* **85** : 714, 1976
- 4) Shepard JW : Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* **65** : 1250, 1990
- 5) Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR : Sleep apnoea in hypertensive population. *Lancet* **2** : 1005, 1984
- 6) Fletcher EC, DeBenke RD, Lovo MS, Gorin AB : Undignosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* **103** : 190, 1985
- 7) Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S : Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* **55** : 1019, 1985
- 8) Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE : Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* **108** : 373, 1984
- 9) Hsia KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J : Sleep apnea and hypertension. *Ann Intern Med* **120** : 382, 1994
- 10) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C : Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* **94** : 1200, 1988
- 11) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* **94** : 9, 1988
- 12) Hoffstein V, Chan C, Slutsky A : Sleep apnea and systemic hypertension : a causal association review. *Am J Med* **91** : 190, 1991
- 13) Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T : Blood pressure, catecholamines, pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* **2** : 847, 1989
- 14) Eisenberg E, Zimlichman R, Lavie P : Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* **322** : 932, 1990
- 15) Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R : The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* **103** : 717, 1993
- 16) Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A : Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **103** : 722, 1993
- 17) Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M : 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **103** : 1343, 1993
- 18) 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
- 19) Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J : The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* **18** :

- 377, 1995
- 20) Oparil S : Chapter 37, Arterial hypertension, In Bennett JC and Plum F(Ed.) Cecil textbook of medicine, 20th Ed.,p256, Philadelphia, W.B. Saunders, 1996
 - 21) 문화식, 이숙영, 최영미, 김치홍, 권순석, 김영근, 김관형, 송정섭, 박성학 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 혈압 및 폐기능의 변화에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질 환 **42** : 206, 1995
 - 22) Rechtschaffen A, Kales A : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain information service/brain research institute, Los Angeles, University of California Los Angeles, 1968
 - 23) Lavie P : Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population : a significant relationship with excessive daytime sleepiness. Sleep **6** : 312, 1983
 - 24) Ancoli-Israel S, Coy T : Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? Sleep **17** : 77, 1994
 - 25) Shepard JW : Chapter 57, Cardiopulmonary changes in obstructive sleep apnea, In Kryger MH, Roth T, Dement WC(Ed.) Principles and practice of sleep medicine, p537, Philadelphia, W.B. Saunders, 1989
 - 26) Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC : Hemodynamics in sleep-induced apnea : studies during wakefulness and sleep. Ann Intern Med **85** : 714, 1976
 - 27) Heistad DD, Abboud FM : Circulatory adjustments to hypoxia. Circulation **61** : 463, 1980
 - 28) Daly MD, Scott MJ : An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. J Physiol **162** : 555, 1962
 - 29) Levinson PD, Millman RP : Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea. Arch Intern Med **151** : 455, 1991
 - 30) Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E : Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep **14** : 83, 1991
 - 31) Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG : Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. Sleep **10** : 35, 1987
 - 32) Fletcher EC : The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea : facts and theory. Am J Med **98** : 118, 1995
 - 33) Kiselak J, Clark M, Pera V, Rosenberg C, Redline S : The association between hypertension and sleep apnea in obese patients. Chest **104** : 775, 1993
 - 34) Ferrari AU, Daffonchio A, Albergati F, Mancina G : Differential effects of aging on the heart rate and blood pressure. J Hypertens **9** : 615, 1991