

## 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자에서 사람백혈구항원 분석

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>1</sup>미생물학교실, <sup>2</sup>메리놀병원 내과

이상학, 김치홍, 안중현, 강지호, 김관형, 송정섭, 박성학, 문화식, 최희백<sup>1</sup>, 김태규<sup>1</sup>, 최영미<sup>2</sup>

### Analysis of HLA in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Sang Haak Lee, M.D., Chi Hong Kim, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Ji Ho Kang, M.D., Kwan Hyung Kim, M.D., Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D., Hwa Sik Moon, M.D. Hee Baeg Choi, Ph.D.<sup>1</sup>, Tai Gyu Kim, M.D.<sup>1</sup>, Young Mee Choi, M.D.<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Microbiology, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, The Maryknoll Hospital, Busan, Korea

**Background** : Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is believed to have multifactorial causes. The major risk factors for OSAS are obesity, narrowed upper airways, and abnormal cranial-facial structures. A genetic basis for OSAS has been also suggested by reports of families with many members affected. This study analyzed the HLA typing in patients with OSAS to determine the possible role of genetics in OSAS.

**Methods** : Twenty-five Korean patients with OSAS (1 woman and 24 men; age range 30-66 years) were enrolled in this study. A diagnosis of OSAS was made using full-night polysomnography. The control group consisted of 200 healthy Korean people. Serologic typing of the HLA-A and B alleles was performed in all patients using a standard lymphocyte microcytotoxicity test. Analysis of the polymorphic second exons of the HLA-DRB1 gene was performed using a polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe.

**Results** : The allele frequency of HLA-A11 was significantly lower in patients with OSAS compared with the controls ( $p<0.05$ ). The HLA-B allele frequencies in the patients and controls had a similar distribution. Analysis of the HLA-DRB1 gene polymorphisms showed an increased frequency of DRB1\*09 in the OSA patients compared with the controls ( $p<0.05$ ). When the analysis was performed after dividing the OSAS patients according to the severity of apnea, the allele frequency of HLA-DRB1\*08 was significantly higher in the severe OSA patients (apnea index  $>45$ ) than in the controls ( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : This study revealed an association between OSAS and the HLA-A11 and DRB1\*09 alleles as well as association between the disease severity and the HLA-DRB1\*08 allele in Korean patients. These results suggest that genetics plays an important role in both the development and the disease severity of OSAS.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 298-305)

**Key words** : Obstructive sleep apnea, HLA antigens

## 서 론

폐쇄성 수면무호흡증후군은 수면 중 반복적인 무호흡 또는 저호흡으로 인해 저산소혈증과 수면분절을 일으키며, 이로 인해 과도한 주간졸림증과 심혈관

계 합병증을 유발하는 중요한 질환이다. 이러한 폐쇄성 수면무호흡증후군의 잘 알려진 위험요소로는 비만, 중년 이상의 연령, 남성, 여러 원인으로 인해 좁아진 상기도 등이 있으며<sup>1-4</sup>, 그 이외에 유전적인 요인이 질환의 발생에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 1978년 Strohl 등<sup>5</sup>은 한 가족내 남성들에게서 집단적으로 폐쇄성 수면무호흡이 발생한 것을 보고하여 유전학적인 요인이 수면 중 상기도 폐쇄의 병태생리에 관여할 가능성을 처음으로 시사한 바 있으며, 그 이후 Manon-Espaillet 등<sup>6</sup>은 수면무호흡과 무후각증, 색맹, 복합부분발작, 인지장애 등의 복합적인 장애가 한 가족내에서 불완전투과도의 상염색체우성유전을 하는 것을 관찰하여 가족 '수면 무호흡 추가' 증후군 (familial 'sleep apnea plus' syndrome)이라고 보

본 논문은 가톨릭대학교 성바오로병원 임상의학연구비의 일부 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence : **Hwa Sik Moon, M.D.**  
Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, 620-56, Jeonnong-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul, 130-709, Republic of Korea  
Phone : +82-2-958-2463 Fax : +82-2-968-7250  
E-mail : hsmoon@catholic.ac.kr  
Received : Apr. 4. 2005  
Accepted : Aug. 29. 2005

고하면서 돌연변이 유전자로 인한 발생 가능성을 주장하였다. 그 이외의 연구에서도 가족력이 있는 경우 폐쇄성 수면무호흡증후군의 발생 위험도가 2-4배 증가하는 것으로 보고하고 있다<sup>7-9</sup>. 하지만 아직도 폐쇄성 수면무호흡의 병태생리에 유전적 요인이 어떠한 기전으로 작용하는 지에 대한 체계적인 연구는 그리 많지 않다.

사람백혈구항원 (human leukocyte antigen; 이하 HLA라 함)은 여러 질환의 진단이나 병태생리를 연구하는데 널리 사용되는 면역 유전학적인 유전자로 저자들은 폐쇄성 수면무호흡증후군의 발생기전에서 유전적인 요인을 규명하고자 폐쇄성수면무호흡으로 진단받은 환자들을 대상으로 HLA 검사를 시행하여 정상인들과의 대립유전자 빈도를 비교 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

가톨릭대학교 성바오로병원 수면장애클리닉(Sleep Disorders Clinic)에서 폐쇄성 수면무호흡증후군을 의심하여 병원으로 의뢰된 환자를 대상으로 수면 설문지검사(sleep questionnaires)와 수면다원검사(polysomnography)를 실시하였고, 이 검사로 폐쇄성 수면무호흡증후군으로 진단된 혈연관계가 아닌 25명의 한국 환자를 연구 대상으로 하였다. 대조군으로는 200명의 정상 한국인을 대상으로 하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 수면다원검사

모든 연구 대상은 검사 5일 전부터 수면, 전신성 혈압 및 심기능에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제의 투여를 중지하고 일상의 식사를 하도록 지시하였다. 평소 개인이 잠자기 시작하는 시간보다 두 시간 일찍 검사실에 도착하도록 지시하였고, 수면다원검사를 실시하기 전에 신체계측과 더불어 수면장애클리닉에서 사용하고 있는 수면설문지검사를 수면다원검사실 기

사가 직접 실시하였다.

수면다원검사는 수면다원분석기 (Alice 3 polysomnograph, Healthdyne Technologies, Atlanta, GA.)를 이용하여 전체 수면기간 (total sleep period)동안 실시하였으며, 검사에 소요된 시간은 최소 6시간 이상이었다. 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, Atlanta, GA.)를 포함시켰으며, 환자의 수면 중 영상과 음향을 동시 기록(audio/video recording)하였다. 전체 수면기간의 수면다원기록에서 수면단계 (sleep stage)는 Rechtschaffen과 Kales의 판독기준에 따라 분석하였다<sup>10</sup>. 수면다원검사의 분석 항목 중 무호흡은 호흡이 10초 이상 정지되는 경우로 정의하고, 저호흡은 호흡이 50% 이상 감소된 상태가 10초 이상 지속되고 이로 인해 동맥혈 산소포화도가 4% 이상 감소하는 경우로 하며, 무호흡지수 (apnea index, AI)는 전체 수면시간 (total sleep time, hour) 동안의 전체 무호흡 횟수를 전체 수면시간으로 나누어 산출하고, 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 하였다. 수면다원검사에서 무호흡-저호흡지수가 5 이상인 경우를 수면무호흡증후군으로 진단하고, 우세하게 나타난 무호흡의 형태에 따라 폐쇄성 (obstructive), 중추성(central) 혹은 혼합형으로 구분하여 이들 중 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자만을 연구 대상에 포함시켰다.

#### 2) DNA 추출

헤파린이 처리된 진공 시험관을 사용하여 전혈 10 ml를 채혈하고 Ficoll-Hypaque 비등차용액으로 림프

구를 분리한 후 Blin과 Stafford의 방법<sup>11</sup>을 수정하여 DNA를 추출하였다. 즉 분리한 림프구 ( $2 \times 10^6$  세포/ml)에 PCR-K 완충액 [10XPCR 완충액 1 ml, NP-40 40  $\mu$ l, Tween-20 45  $\mu$ l, Proteinase K (20 mg/ml) 30  $\mu$ l, D/W 8.8 ml] 0.5 ml를 첨가하여 58°C에서 60분간 처리하여 용해시킨 후 proteinase K를 불활성화시키기 위해 95°C에서 10분간 처리하여 DNA를 추출하였다. 추출한 DNA는 PCR에서 주형으로 사용하였다.

### 3) HLA 검사

#### ① HLA class I 대립유전자 검사

HLA-A와 B 대립유전자들의 검사는 표준 림프구 미세세포독성측정법에 의해 시행하였다<sup>12</sup>. 세포와 혈청을 25°C에서 30분간 함께 반응시키고, 이어서 보체를 첨가하여 25°C에서 1시간 동안 다시 반응시킨다. 반응 후 각 well에 eosin Y 용액을 분주하여 죽은 세포를 염색하고 현미경으로 관찰하였다.

#### ② HLA-DRB1 대립유전자 검사

HLA-DRB1 유전자의 형별은 PCR-SSOP(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe) 방법을 이용하여 시행하였다<sup>13</sup>. HLA class II 대립유전자 형별에 사용된 primer와 probe의 염기서열은 김 등<sup>13</sup>이 보고된 것과 같았고 DNA 합성기 (Cyclon 8400 plus, Miligen/Biosearch, Massachusetts, USA)로 합성하였다. HLA-DRB1 형별법을 약술하면 먼저 HLA-DRB1에 특이적인 primer를 이용하여 HLA-DRB1 유전자의 엑손 2부위를 증폭하고, 증폭산물을 변성시켜 나이론막 (nylon membrane)에 고정시킨 후, 알고 있는 고변이부위 염기 (hypervariable sequence)에 특이한 digoxigenin이 표지된 탐식자 (probe)를 이용하여 교잡반응(hybridization)을 시키고 tetramethyl ammonium chloride (TMAC, Sigma chemical Co., St. Louis, USA)가 포함된 세척 용액으로 세척을 하였다. 세척 후 교잡반응된 탐식자 (hybridized probe)는 알칼리성 포스파테이스와 접합된 항 digoxigenin 항체와 알칼리성 포스파테이스에 대한 화학발광기질 (chemiluminescence substrate)

(Boehringer Mannheim, GmbH, Germany)를 첨가한 후 X-ray 필름에 감광시켜 분석하였다.

### 4) 통 계

상대위험도 (relative risk, RR)는 Woolf's에 의해서 처음 제시된 방법<sup>14</sup>을 기초로 계산하였다. 방정식 (equation)의 한 요소가 0인 경우에는 Haldane's modification<sup>15</sup>을 이용하였다. 양군간의 비교는 카이제곱검정을 이용하였고 카이제곱검정의 조건을 만족하지 않는 경우에는 2-tailed Fisher's exact test를 이용하였다. 일반적으로  $p$  값은 비교하는 숫자에 대해 교정하지 않았으며  $p$  값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상의 특성 및 수면다원검사 소견

수면설문지검사와 수면다원검사를 통해 폐쇄성 수면무호흡증후군으로 진단된 25명중 24명은 남자였으며 평균 신체질량지수 (body mass index)는  $28.4 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ , 평균 무호흡-저호흡지수는  $67.0 \pm 25.9$ 였다 (Table 1).

### 2. 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자에서 HLA 대립유전자의 분포

폐쇄성 수면무호흡증후군 환자에서 혈청학적으로 정의된 HLA-A 대립유전자중 HLA-A11 대립유전자의 빈도가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으며 ( $p < 0.05$ ) (Table 2), HLA-B 대립유전자중에서

Table 1. Characteristics of patients

Sex (F:M)	1:24
Mean age, yrs	$46.6 \pm 10.9$ (30-64)*
Body Mass Index, $\text{kg/m}^2$	$28.4 \pm 4.5$ (16.7-35.3)*
Apnea Index	$46.2 \pm 26.5$ (11.6-105.4)*
Apnea hypopnea Index	$67.0 \pm 25.9$ (22.4-110.6)*
Mean $\text{SaO}_2$ , %	$92.4 \pm 3.7$ (81.2-97.2)*
Lowest $\text{SaO}_2$ , %	$72.7 \pm 15.0$ (40.0-90.0)*

\* Values are means (range)

는 대조군과 유의한 발현빈도의 차이를 보이는 것은 없었다 (Table 3). HLA-DRB1 대립유전자중에서는 DRB1\*09의 발현빈도가 대조군에 비해 유의하게 높았다 ( $p<0.05$ )(Table 4).

### 3. 신체질량지수에 따른 HLA-DRB1\*09대립유전자의 분포

폐쇄성 수면무호흡증후군 환자들을 DRB1\*09의 발

Table 2. Distribution of HLA-A alleles in Korean patients with obstructive sleep apnea syndrome

HLA-A alleles	OSAS <sup>1</sup> (N=25) N(%)	AI $\leq$ 45 <sup>2</sup> (N=13) N(%)	AI>45 <sup>3</sup> (N=12) N(%)	Controls (N=200) N(%)
A1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2.5)
A2	14 (56.0)	7 (53.8)	7 (58.3)	95 (47.5)
A3	1 (4.0)	0 (0)	1 (8.3)	9 (4.5)
A11	1 (4.0) <sup>a</sup>	1 (7.7)	0 (0)	44 (22.0)
A24	10 (40.0)	5 (38.5)	5 (41.7)	69 (34.5)
A26	4 (16.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	22 (11.0)
A29	1 (4.0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
A30	0 (0)	3 (23.1)	0 (0)	19 (9.5)
A31	4 (16.0)	0 (0)	1 (8.3)	25 (12.5)
A32	0 (0)	4 (30.8)	0 (0)	2 (1.0)
A33	8 (32.0)	0 (0)	4 (33.3)	77 (38.5)

1 : compared with normal controls

2 : compared with normal controls

3 : compared with normal controls

a : Relative risk : 0.1,  $p<0.05$

Table 3. Distribution of HLA-B alleles in Korean patients with obstructive sleep apnea syndrome

HLA-A alleles	OSAS <sup>1</sup> (N=25) N(%)	AI $\leq$ 45 <sup>2</sup> (N=13) N(%)	AI>45 <sup>3</sup> (N=12) N(%)	Controls (N=200) N(%)
B7	2 (8.0)	0 (0)	2 (16.7)	14 (7.0)
B8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
B13	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (7.5)
B14	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (4.5)
B27	1 (4.0)	0 (0)	1 (8.3)	12 (6.0)
B35	4 (16.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	20 (10.0)
B37	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)	2 (1.0)
B38	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2.5)
B39	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)	1 (0.5)
B44	6 (24.0)	4 (30.8)	2 (16.7)	52 (26.0)
B46	3 (12.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	22 (11.0)
B48	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	8 (4.0)
B51	4 (16.0)	1 (7.7)	3 (25.0)	30 (15.0)
B52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (5.0)
B54	4 (16.0)	3 (23.1)	1 (8.3)	30 (15.0)
B55	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)	9 (4.5)
B57	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
B58	3 (12.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	29 (14.5)
B59	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3.0)
B60	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	16 (8.0)
B61	6 (24.0)	5 (38.5)	1 (8.3)	46 (23.0)
B62	5 (20.0)	1 (7.7)	4 (33.3)	42 (21.0)
B67	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2.0)
B75	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)

1 : compared with normal controls

2 : compared with normal controls

3 : compared with normal controls

Table 4. Distribution of HLA-DRB1 alleles in Korean patients with obstructive sleep apnea syndrome

HLA-A alleles	OSAS <sup>1</sup> (N=25) N(%)	AI $\leq$ 45 <sup>2</sup> (N=13) N(%)	AI>45 <sup>3</sup> (N=12) N(%)	Controls (N=200) N(%)
DRB1*01	1 (4.0)	0 (0)	1 (8.3)	26 (13.0)
DRB1*03	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (5.0)
DRB1*04	11 (44.0)	5 (38.5)	6 (50.0)	68 (34.0)
DRB1*07	2 (8.0)	2 (15.4)	0 (0)	18 (9.0)
DRB1*08	8 (32.0)	2 (15.4)	6 (50.0) <sup>b</sup>	40 (20.0)
DRB1*09	9 (36.0) <sup>a</sup>	5 (38.5)	4 (33.3)	33 (16.5)
DRB1*10	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)	6 (3.0)
DRB1*11	2 (8.0)	1 (7.7)	1 (8.3)	24 (12.0)
DRB1*12	4 (16.0)	3 (23.1)	1 (8.3)	25 (12.5)
DRB1*13	5 (20.0)	3 (23.1)	2 (16.7)	53 (26.5)
DRB1*14	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	32 (16.0)
DRB1*15	2 (8.0)	1 (7.7)	1 (8.3)	39 (19.5)
DRB1*16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2.5)

1 : compared with normal controls

2 : compared with normal controls

3 : compared with normal controls

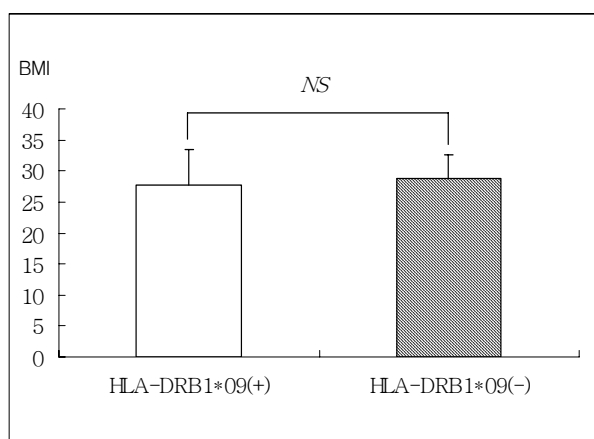
a : Relative Risk = 2.8,  $p < 0.05$  b : Relative Risk = 4.0,  $p < 0.05$ 

Figure 1. Comparison of body mass index between HLA-DRB1\*09 positive and negative patients with obstructive sleep apnea syndrome.

현 유무에 따라 두 군으로 구분하여 신체질량지수를 비교하였을 때 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Figure 1).

#### 4. 수면무호흡의 중증도에 따른 HLA 대립유전자의 분포

폐쇄성 수면무호흡증후군 환자들을 무호흡의 중증도에 따라 무호흡지수가 45 이하인 경-중등증군과 45를 초과하는 중증군으로 나누어 각각의 군에서 HLA 대립유전자의 분포를 조사하였다. HLA-A 대립유전

자의 경우 경-중등증군과 중증군 모두 대조군과 유의한 발현빈도의 차이를 관찰할 수 없었으며 (Table 2), HLA-B 대립유전자중에서도 중증도에 상관없이 대조군과 유의한 발현빈도의 차이를 보이고 있지 않았다 (Table 3). HLA-DRB1 대립유전자에서는 경-중등증군의 경우 대조군과 유의한 발현빈도의 차이를 보이는 것은 없었으나 중증군에서는 DRB1\*08의 발현빈도가 대조군에 비해 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ) (Table 4).

## 고 찰

폐쇄성 수면무호흡의 발생에는 여러가지 요인이 복합적으로 관여하게 된다. 가장 잘 알려진 위험요소는 비만으로, 외국의 보고<sup>1,2,16,17</sup>에 의하면 신체질량지수  $28 \text{ kg/m}^2$  이상을 비만의 기준을 사용할 때 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자의 60-90%가 이 범위에 해당된다고 한다. 성별로는 남성에게서 압도적으로 발생빈도가 높고 여성의 경우 폐경 후에 발생빈도가 증가하는 것으로 보아 호르몬의 영향도 있을 것으로 여겨지고 있다<sup>18,19</sup>. 편도나 아데노이드 등의 비대, 아래턱후퇴증 (retrognathia), 큰혀증 (microglossia) 등과 같은 구조적 이상이 있는 경우에도 상기도가 좁아지게 되어 폐쇄성 수면무호흡을 일으키게 된다<sup>20</sup>.

폐쇄성 수면무호흡의 발생에 유전적인 요인이 관여한다는 증거는 가족내 집단적 발생의 보고에서 찾을 수 있다. Redline 등<sup>7</sup>은 91가족 561명을 대상으로 한 연구에서 연령과 성별, 종족, 비만 등에 대한 오차요인을 조정한 후 비교한 결과 친족 중 환자가 없는 경우에 비해 친족 1명을 환자로 가지고 있는 경우는 수면호흡장애 (sleep-disordered breathing)의 대응비(odds)가 1.3, 친족 3명을 환자로 가지고 있는 경우는 2.3으로 높다고 보고했다. 이러한 결과로 신체질량지수나 목둘레 등의 비만과 관련된 요인 외의 다른 유전적 요인이 폐쇄성 수면무호흡의 발생과 관련이 있을 것이라고 했다. 과거에 수면무호흡증후군으로 진단받았던 45명의 성인자손 105명을 대상으로 한 다른 연구<sup>8</sup>에서는 47%의 자손이 수면무호흡증후군을 가지고 있는 것으로 진단되었는데 이는 전체 인구의 유병율로 알려진 4%에 비해 매우 높은 결과이다. 또한 그 외의 자손들에서도 21.9%는 단순 코골이 환자였으며 35세 이상 남자 자손 중 정상인 경우는 단지 16%라고 하여 수면무호흡증후군이 유전의 강력한 영향을 받든다는 역학적 근거를 제시하였다. Bayadi 등<sup>21</sup>은 3대에 걸친 한 가족구성원들에서 수면무호흡의 해부학적, 생리학적 상호관계를 조사한 흥미로운 결과를 발표하였다. 10명의 가족구성원들은 모두 습관적 코골이가 있었으며 수면다원검사를 시행하였던 9명 모두 무호흡-저호흡지수가 10 이상이었고 그 중 5명은 주간 졸림증을 호소하였다. 저산소증에 대한 환기반응은 조사된 5명 모두에서 감소되어 있었으며 고탄산혈증에 대한 반응은 5명중 3명에서 감소되어 있었다. 기도의 후방 공간은 3명에서 좁아져 있었고 턱뼈-목뿔뼈 거리 (mandibular to hyoid distance)는 4명에서 증가되어 있었다. 이러한 결과로 저자들은 수면무호흡의 발생에 유전적인 요인이 관여하며 해부학적 위험요소와 비정상적인 환기조절의 상호관계에 의해 이 질환이 발생한다고 주장하였다.

이러한 보고들을 통해 폐쇄성 수면무호흡증후군의 발생에 유전학적인 요인이 깊숙히 관여한다는 사실을 추정할 수 있지만 유전과 관련된 직접적인 표지자를 이용한 연구는 드물다. HLA 분자는 펩티드항원과 결합하여 이 복합체를 T 림프구에 제시하는 역할

을 하며 여러 자가면역성질환 뿐 아니라 수면질환과 호흡기질환 등과 연관되어 있어 이들 질환에서 유전적 요인을 규명하는데 널리 이용되고 있다<sup>22-26</sup>. HLA는 6번 염색체의 단완 (short arm)에 위치하고 있는 유전자에 의해 지배되며 class I, II, III로 구성되어 있다. Class I 분자는 체내의 모든 유핵세포 표면에 표현되며 3개의 영역으로 구성되어 있고 15번째 염색체의 지배를 받아 표현되는  $\beta$ 2-microglobulin과 결합하여 표현된다. Class I 항원은 HLA-A, B, C로 나누어지며 개체는 각각 2개씩의 대립유전자를 가질 수 있다<sup>27</sup>. Class II 분자는 주로 B 림프구나 대식세포, 수지상세포 (dendritic cell) 등의 항원제시세포와 활성화된 T 림프구의 표면에 표현되어 있으며 HLA-DP, DQ, DR의 3가지 유전자로 구성되어 있다.

폐쇄성 수면무호흡증후군에서 HLA에 대한 연구는 Yosizawa 등<sup>28</sup>이 일본인 환자를 대상으로 한 연구가 유일하는데, HLA-A2와 HLA-B39가 환자군에서 모집단과 비교하여 각각 81.3% 대 40.7%, 31.3% 대 7.2%로 증가된 발현을 보여 폐쇄성 수면무호흡증후군의 발생에 유전학적인 요인이 관여할 것이라는 것을 증명한 바 있다. 한국인 수면무호흡증후군 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 환자군에서 HLA-A11이 유의하게 감소하고 HLA-DRB1\*09가 유의하게 증가함을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 일본의 결과와 일치하지는 않지만 폐쇄성 수면무호흡증후군의 발생에 유전적인 요인이 중요하게 관여한다는 것을 역시 시사하는 소견이라고 할 수 있다. 또한 HLA-DRB1\*09 양성환자와 음성환자들 사이에 신체질량지수의 유의한 차이가 없는 결과를 보여주었는데 이는 이러한 유전적 표지자가 비만과 상관이 없는 다른 유전적 의미를 가지고 있다는 것을 의미한다. 본 연구에서는 수면무호흡의 경증도에 따라 환자군을 나누어 다시 분석을 시행하였는데 무호흡지수가 45 이상인 중증군에서 HLA-DRB1\*08의 발현빈도가 높게 관찰되었다. 이는 유전학적 요인이 폐쇄성 수면무호흡의 발생 뿐 아니라 경증도에도 영향이 미칠 가능성을 암시하는 결과라고 할 수 있다.

폐쇄성 수면무호흡증후군의 병태생리에는 다양한 원인들이 복잡하게 관여하고 있으며 저자들 역시 유

전적인 요인만이 이 질환의 유일한 발생원인이라고 생각하지는 않는다. 하지만 본 연구를 통해 폐쇄성 수면무호흡의 발생에 유전적인 요인이 관여함을 보다 구체적으로 증명할 수 있었고, 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 다른 위험요소 등과의 관련성 등을 같이 조사함을 통해 이 질환의 유전학적인 배경을 보다 명확히 규명할 수 있을 것으로 생각한다.

## 요 약

### 연구배경 :

폐쇄성 수면무호흡증후군은 다양한 원인에 의해 발생하게 된다. 주된 위험요소로는 비만과 좁은 상기도, 비정상적인 머리-얼굴 구조 등이 알려져 있으며 유전적 요인 또한 가족내 집단적 발생하였다는 보고들에 의해 뒷받침되고 있다. 본 연구에서 저자들은 HLA검사를 통하여 폐쇄성 수면무호흡증후군에서 유전학적인 배경을 규명하고자 하였다.

### 방 법 :

철야 수면다원검사로 진단한 25명의 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자 (여자 1명과 남자 24명, 연령 30-66세)를 대상으로 하였으며 대조군은 200명의 건강한 한국인으로 하였다. HLA-A와 -B 대립유전자의 검사는 미세세포독성검사로 시행하였고 HLA-DRB1 유전자의 두번째 엑손의 다형성에 대한 분석은 PCR-SSOP방법을 이용하여 시행하였다.

### 결 과 :

HLA-A11 대립유전자의 빈도는 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있었다 ( $p < 0.05$ ). HLA-B 대립유전자의 빈도는 양군간에 유의한 차이가 없었다. HLA-DRB1 유전자의 다형성 분석에서는 DRB1\*09의 빈도가 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었다 ( $p < 0.05$ ). 환자군을 무호흡지수 45를 기준으로 경-중등증군과 중증군으로 나누어 대조군과 비교하였을 때 중증군에서 HLA-DRB1\*08의 빈도가 유의하게 증가되어 있었다 ( $p < 0.05$ ).

### 결 론 :

한국의 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자에서 HLA-

A11과 DRB1\*09가 폐쇄성 수면무호흡증후군과 관련되어 있고, HLA-DRB1\*08이 이 질환의 중증도와 연관되어 있음을 알 수 있었다. 이상의 결과는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 발생뿐 아니라 경중도 여부에도 유전적인 요소가 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

## 참 고 문 헌

1. Cherniack NS. Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest* 1984;73:1501-6.
2. Phillips B, Cook Y, Schmitt F, Berry D. Sleep apnea: prevalence of risk factors in a general population. *South Med J* 1989;82:1090-2.
3. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N Engl J Med* 1979;300:513-7.
4. Ancoli-Israel S. Epidemiology of sleep disorders. *Clin Geriatr Med* 1989;5:347-62.
5. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978;299:969-73.
6. Manon-Espaillet R, Gothe B, Adams N, Newman C, Ruff R. Familial 'sleep apnea plus' syndrome: report of a family. *Neurology* 1988;38:190-3.
7. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:682-7.
8. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:688-91.
9. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-51.
10. 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.
11. Blin N, Stafford DW. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. In: Nolan C, Ford N, Ferguson M, editors. *Molecular cloning*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989. p. 9-16.
12. Terasaki PI, Park MS. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In: Ray JG, editors. *Manual of tissue typing techniques*. Bethesda: NIH; 1980. p. 91-103.

13. Kim TG, Choi HB, Chung SY, Kim CK, Chung TJ, Han H. Distributions of alleles and haplotypes of HLA-DRB1, -DQA1 and DQB1 in Koreans. *Korean J Immunol* 1998;20:47-54.
14. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 1955;19:251-3.
15. Haldane JB. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1956;20:309-11.
16. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
17. Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, Lemoine P, Alperovitch A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest* 1994;105:1753-8.
18. Wilhoit SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women: a comparison with men and with postmenopausal women. *Chest* 1987;91:654-8.
19. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988;93:104-9.
20. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 1986;9:469-77.
21. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, et al. A family study of sleep apnea: anatomic and physiologic interactions. *Chest* 1990;98:554-9.
22. Thomson G. Mapping disease genes: family-based association studies. *Am J Hum Genet* 1995;57:487-98.
23. Kim TG, Choi HB, Park SH, Kim HY, Han H. DQCAR 113 and DQCAR 115 in combination with HLA-DRB1 alleles are significant markers of susceptibility to rheumatoid arthritis in the Korean population. *Tissue Antigens* 1999;54:552-9.
24. Neely S, Rosenberg R, Spire JP, Antel J, Arnason BG. HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 1987;37:1858-60.
25. Park MH, Kim YW, Yoon HI, Yoo CG, Han SK, Shim YS, et al. Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:526-9.
26. Takeuchi K, Majima Y, Shimizu T, Ukai K, Sakakura Y. Analysis of HLA antigens in Japanese patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1999;109:275-8.
27. Ploegh HL, Orr HT, Strominger JL. Major histocompatibility antigens: the human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules. *Cell* 1981;24:287-99.
28. Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashina K, Otsuka K, Horie T. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern Med* 1993;32:94-7.