

폐쇄성 수면 무호흡증의 역학과 병인

¹고려대학교 의과대학 인간유전체 연구소, ²중원대학교 의료보건대학 임상병리학교실, ³고려대학교 의과대학 안산병원 호흡기내과윤대위¹ · 김진관² · 신 철³

Epidemiology and Etiology of Obstructive Sleep Apnea

Dae Wui Yoon¹, Jin Kwan Kim², and Chol Shin³¹*Institute of Human Genomic Study, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea*²*Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University College of Health Science, Goesan, Korea*³*Division of Sleep, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea*

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of common sleep disorders in western countries, affecting 4% of males and 2% of females. It is characterized by repeated obstruction of the upper airway during sleep, leading to intermittent hypoxemia, sympathetic activation, and sleep fragmentation. OSA is an independent risk factor for a range of medical problems, including cardiovascular disease, diabetes, depression, and cognitive dysfunctions. The etiology of OSA is complex and incompletely understood, but recent studies have shown that the development of OSA depends on the structure of the airway anatomy, the responsiveness of the upper airway dilator muscle to stimulation, and the stability of the respiratory control system. This review details the epidemiological and experimental evidence surrounding the associations between OSA and chronic diseases. Recent findings on the etiology of OSA will also be discussed. (Korean J Med 2015;89:6-12)

Keywords: Obstructive sleep apnea; Cardiovascular diseases; Etiology; Sleep disorders

서 론

폐쇄성 수면 무호흡증은 반복적인 상기도의 부분적(저호흡) 또는 완전한 폐쇄(무호흡)로 인해 발생하며 수면 동안 호흡기류의 감소나 부재를 특징으로 하는 매우 흔한 수면 호흡 장애의 한 종류이다. 수면 중에 발생하는 상기도의 폐쇄로 인해 저산소증과 과탄산증이 유발되는데 신체는 이러한 체내 혈액 가스의 변화를 감지해 폐쇄된 상기도가 다시 개방될 때

까지 호흡구동력(respiratory drive)을 증가시킴으로써 비정상적인 혈액의 가스레벨을 정상화시킨다. 이렇게 상기도의 개방을 통해 정상환기를 유지시키기 위한 과정에서 빈번한 각성을 동반하게 되며 이는 혈액가스의 장애와 함께 교감신경을 흥분시킴으로써 혈압을 상승시키는 원인이 된다. 그러므로 저산소증/과탄산증, 교감신경의 항진, 수면 분절은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에게서 관찰되는 특징적인 현상이며 이들은 폐쇄성 수면 무호흡증과 연관된 다양한 병리적 현상의

Correspondence to Chol Shin, M.D., Ph.D.

Division of Sleep, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea

Tel: +82-31-412-5603, Fax: +82-31-412-5604, E-mail: chol-shin@korea.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

주요 기전으로 여겨지고 있다.

폐쇄성 수면 무호흡증은 과도한 주간 졸리움증을 유발하여 업무효율의 감소와 작업장에서의 사고 위험성을 증가시킨다. 특히 폐쇄성 수면무호흡증이 있을 경우 교통사고율이 3-7배까지 증가하는 것으로 알려져 있다[1]. 또한 단면연구, 실험연구, 전향적 코호트 연구들에서 공통적으로 보고하고 있듯이 폐쇄성 수면 무호흡증은 고혈압, 뇌졸중, 심근경색과 같은 심혈관계 질환[2-4]과 당뇨병, 대사 증후군 등의 대사성 질환[5], 그리고 우울증 및 인지기능 장애 등의 신경학적 질환[6]과 같은 다양한 만성질환의 독립적인 위험인자로 간주된다. 폐쇄성 수면 무호흡증은 30-49세의 남성의 약 10%, 여성의 3%에서 나타나며 50-70세의 연령대에서는 남성의 약 17%, 여성의 약 9%에 이를 정도로 높은 유병률을 가지고 있는 가장 흔한 수면장애이며[7], 전 세계적으로 비만인구가 증가하는 추세에 따라 폐쇄성 수면 무호흡증 환자들의 수는 앞으로 더 늘어날 것으로 전망된다. 이는 결국 막대한 사회-경제적 손실을 초래하게 되는데 한 연구에 따르면 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인한 직, 간접적인 경제적 손실비용이 연간 10억 달러에 이를 것으로 추산되고 있다[8].

이처럼 최근 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인해 사회경제적 비용이 증가하고 다양한 질환과의 관련성 등이 널리 알려짐에 따라 폐쇄성 수면 무호흡증의 임상적 중요성에 대한 관심이 높아지고 있다. 이에, 본 종설에서는 1) 폐쇄성 수면 무호흡증의 역학에 대해 전술하고, 2) 폐쇄성 수면 무호흡증의 병인에 대해 설명하고자 한다.

본 론

폐쇄성 수면 무호흡증의 역학

수면다원검사를 통해 기록된 무호흡과 저호흡의 빈도의 합을 총 수면시간으로 나눈 것을 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI)라고 하며 이 AHI가 시간당 5회 이상일 경우에 수면 무호흡증으로 진단한다[9]. 또한 1999년 미국 수면학회(American Academy of Sleep Medicine)가 제안한 ‘시카고 기준(Chicago definition)’에서 5 이상의 AHI를 가지고 있으면서 지나친 주간 졸리움증, 수면 중 숨이 막히는 느낌이나 혈떡거림, 주간 피로, 수면 중 잦은 각성 등의 임상증상을 동반하는 경우를 폐쇄성 수면 무호흡 증후군으로 정의하였다[10]. Wisconsin Sleep Cohort 연구자료에 의하면 AHI 5 이상을 수면 무호흡증으로 정의하였을 때 30세 이상의 여성의 9%, 남성은 24%에서 폐쇄성 수면무호흡증이 관찰되었고 임상증

상을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 유병률은 30세 이상의 여성에서 2%, 남성의 경우 4%인 것으로 나타났다[9]. 호주에서 실시된 Busselton Health Survey에 따르면 40-65세 남성의 26%가 수면호흡장애를 갖고 있었으며 이 중 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 비율은 3%에 달하는 것으로 조사되었다[11]. 아시아 인종을 대상으로 한 연구들을 살펴보면 홍콩에 거주하는 30-60세의 남성 근로자들을 대상으로 하여 수면 설문과 야간 수면다원검사를 통해 진단한 폐쇄성 수면 무호흡증과 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 추정 유병률은 각각 8.8%, 4.1%였으며[12] 여성을 대상으로 한 다른 연구에서 여성의 폐쇄성 수면 무호흡증과 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 유병률은 남성보다 낮은 3.7%와 2.5%로 이러한 수면호흡장애의 빈도에 성에 따른 차이가 있음을 알 수 있다[13]. 또한 남성과 유사한 체질량 지수를 가지고 있음에도 불구하고 여성의 AHI가 더 낮았다는 점에서 비만이 수면 무호흡증의 중증도에 기여하는 정도 또한 성별에 따라 다른 것으로 생각된다. 한국에서는 2004년에 한국인 유전체 역학 조사사업(The Korean Health and Genome Study)에 참여하고 있는 대상자의 자료를 분석해 중년 남성과 여성의 수면호흡장애의 유병률을 보고한 것이 최초이다[14]. 이 연구에서 무작위 선정된 472명(남성 309명, 여성 148명)의 안산지역 거주자를 대상으로 야간수면다원검사를 실시하였고 AHI 5 이상인 경우를 수면호흡장애로 정의했을 때, 유병률은 남성의 경우 27%, 여성은 16%였다. 여기에 주간 졸리움증의 임상적 증상을 고려한 폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 유병률은 남성과 여성에서 각각 4.5%, 3.2%로 나타났다. 이러한 결과들을 종합해 보면 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률은 인종 간에 큰 차이를 보이지 않으며 여성보다는 남성에서 더 높은 빈도를 보이는 역학적 특성을 가지고 있다.

폐쇄성 수면 무호흡증의 위험인자

비만이거나 고혈압이 있는 환자, 습관성 코골이가 있거나 과도한 졸리움증을 호소하는 환자들은 폐쇄성 수면 무호흡증의 존재를 의심할 수 있는 고위험군에 속한다. 특히 폐쇄성 수면 무호흡증은 비만과 매우 밀접히 연관되어 있는데 비만 환자(체질량지수 30 이상)의 50% 이상이 수면무호흡증을 가지고 있을 정도로 비만환자에서 수면무호흡증은 매우 흔하게 관찰된다[15]. Wisconsin Sleep Cohort 연구의 결과에 따르면 체질량지수 1 표준편차(1-standard deviation)가 증가할 경우 폐쇄성 수면 무호흡증의 위험도는 약 4.2배 증가한다. 또한 체중의 증가와 수면 무호흡증의 연관성에 대한 추적조사

결과에 의하면 체중이 10% 증가하면 AHI는 32% 증가하였고 특히 중등도(AHI ≥ 15) 이상의 수면 무호흡증의 발병위험은 6배 가량 더 높아지는 것으로 나타났다[16]. 역으로 체중의 감소는 수면 무호흡증의 증상을 완화시킨다. 동일 연구에서 체중이 기저상태에 비해 10% 줄어들면 AHI는 기저상태와 비교해 26% 감소하였다. 또한 10 kg의 체중 감소는 수면 무호흡증 환자의 AHI를 50% 이상 감소시키는 효과가 있었다[17]. 이처럼 체중의 증가, 특히 과도한 지방의 축적으로 인한 체중의 증가는 폐쇄성 수면 무호흡증의 중증도와 밀접히 관련되어 있으며 이는 다음과 같은 이유로 설명할 수 있다. 첫째, 흉벽에 쌓인 지방이 흉곽을 압박하여 폐의 용적을 감소시키기 때문이다[18]. 둘째, 복부지방은 횡격막을 위쪽으로 밀어 올려 상기도에 대한 기관지의 중단견인력(longitudinal traction)을 감소시킴으로써 결과적으로 상기도의 허탈력을 증가시킬 수 있다[19]. 목둘레 길이 또한 잘 알려진 수면 무호흡증의 위험인자이다. 만약 목둘레 길이의 측정값이 43-48 cm 사이일 경우에는 수면 무호흡증이 있을 가능성이 4-8배 가량 높아지고 48 cm 이상일 경우에는 20배나 높아지는 것으로 알려져 있다[20]. 목둘레가 클수록 수면 무호흡증의 위험도가 높아지는 이유는 인두주위 공간에 침착된 지방이 직접적으로 상기도를 압박하여 기도를 폐쇄시키는 힘을 증가시키기 때문이라 생각된다. 비슷한 체질량 지수를 가지더라도 여성에게서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률과 중증도가 더 낮은 이유는 체내에 과도한 지방이 분포되는 양상이 남성과 다르기 때문인 것으로 보인다. 여성의 경우 잉여 지방이 엉덩이, 둔부, 허벅지 주위와 같은 말초부위에 우선적으로 침착되는 경향이 있는 반면, 남성은 복부와 목 주위 같은 중심부위에 분포되는 경향을 보인다[21]. 이러한 이유로 여성이 비록 남성보다 더 많은 지방함량을 가지고 있다 하더라도 상대적으로 상기도에 축적되는 지방의 분포량이 적기 때문에 여기에 가해지는 물리적 부하량이 남성보다 적다. 이러한 지방 분포의 차이가 왜 수면 무호흡증의 유병률과 중증도가 성별에 따른 차이를 나타내는지 설명할 수 있는 하나의 요인으로 간주될 수 있다.

알코올 섭취는 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생빈도를 증가시킨다. 알코올 섭취가 수면 무호흡증의 발생에 미치는 영향을 평가하기 위한 위약 대조군 무작위연구에서 하룻밤의 알코올 섭취(2 mL/kg 체중)는 무호흡의 빈도를 20에서 110까지 증가시켰고 산소포화도가 감소되는 횟수 또한 118에서 226회로 상승하였다[22]. 그 외에도 flurazepam 같은 수면진정제의 복용도 무호흡의 빈도 및 지속시간을 연장시키는 것으로 알려져 있다[23]. 수면제의 복용으로 인해 무호흡증의 증상이

악화되는 이유로 상기도 근육의 운동활성을 억제시켜 수면 동안에 입인두가 폐쇄되는 경향이 심화되었기 때문이라고 생각된다[24]. 그 밖의 폐쇄성 수면 무호흡증의 위험인자로 가족력, 비강 폐쇄, 남성, 폐경, 흡연, 나이 등이 알려져 있다.

폐쇄성 수면무호흡증과 심혈관계 및 대사성 질환과의 역학적 연관성

폐쇄성 수면 무호흡증은 다양한 심혈관계 질환과 밀접히 연관되어 있으며 그 중에서 특히 고혈압은 폐쇄성 수면 무호흡증과 관련된 가장 잘 알려진 심혈관계의 위험인자 중 하나이다. 고혈압 환자들의 30-40%에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 것으로 확인되며 역으로 폐쇄성 수면 무호흡증 환자의 50%는 고혈압의 병력을 가지고 있다[25]. 혈압약 복용으로도 혈압이 잘 조절되지 않는 저항성 고혈압 환자의 경우에서 특히 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률이 높게 나타난다. Gonzaga 등[26]에 의하면 저항성 고혈압 환자에서 AHI 5 이상으로 정의된 폐쇄성수면 무호흡증의 유병률은 77%에 달하였다. 또한 폐쇄성 수면무호흡증을 AHI 10 이상으로 정의한 Logan 등[27]의 연구에서도 저항성 고혈압환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률은 83%로 나타나 Gonzaga 등[26]의 연구결과와 같이 매우 높은 빈도를 나타내었다. 고혈압 발병위험도는 폐쇄성 수면 무호흡증의 중증도와 밀접히 연관되어 있다. Wisconsin Sleep Cohort 연구에서 보고된 것처럼 baseline에서 AHI가 0.1-4.9인 대상자들을 4년간 추적조사를 실시한 후에 계산된 고혈압의 발병위험도는 무호흡이 없던 대상자에 비해 1.4배(95% confidence interval [CI] = 1.1-1.8), AHI 5.0-14.9였던 대상자의 경우 2.0배(95% CI = 1.3-3.2), AHI가 15 이상이었던 경우에는 2.9배(95% CI = 1.5-5.6)까지 더 높았다[4]. 폐쇄성 수면 무호흡증은 뇌졸중과도 밀접히 연관되어 있다. 수면 무호흡증의 중증도가 증가할수록 뇌졸중의 위험도도 함께 증가하며 특히, AHI 30 이상인 고도의 수면 무호흡증 환자들은 정상인에 비해 3-4배 더 높은 뇌졸중 발병확률을 가지고 있다[3]. 폐쇄성 수면 무호흡증을 가질 확률은 당뇨병 환자들에서 높게 나타난다. 784명의 당뇨병 환자들을 대상으로 Berlin Questionnaire를 통해 폐쇄성 수면 무호흡증의 위험도를 연구한 결과 당뇨병 환자의 15.8%가 수면 무호흡증의 고위험군인 것으로 나타났으며 이 그룹은 수면 무호흡증의 위험도가 낮은 군에 비해 혈압, 공복 인슐린 수치, the homeostasis model assessment-insulin resistance 및 중성지방의 수치가 더 높았다[28]. 폐쇄성 수면 무호흡증은 심부전 환자의 10-35%에서 나타나며 심방세동, 심실세동과 같은 심부

정맥 또한 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 흔히 관찰된다. 폐쇄성 수면 무호흡증 환자의 50% 이상이 야간 부정맥을 가지고 있으며 부정맥의 발생빈도는 AHI가 증가할수록 그리고 저산소혈증이 심할수록 이에 비례하여 증가한다. 폐쇄성 수면 무호흡증이 이와 같은 심혈관계 질환들의 위험성을 증가시키는 기전으로는 야간 교감신경의 활성화, 산화스트레스의 증가, 혈관내피의 기능이상, 혈액지질대사이상, 혈액응고기전의 활성화 등이 관련되어 있을 것으로 생각된다. 전술한 바와 같이 폐쇄성 수면 무호흡증과 비만은 흔히 동반되어 나타나며 당 대사장애, 이상 지질혈증, 전신성 염증과 같은 합병증에 대해 공통적인 병태생리적 기전을 가지고 있기 때문에 [2,29] 폐쇄성 수면 무호흡증과 대사성 질환과의 관련성을 연구하는 부분에 있어 비만의 영향을 반드시 고려해야 한다. 하지만 많은 단면연구, 관찰연구, 대규모 코호트 연구들에서 비만과 상관없이 폐쇄성 수면 무호흡증과 인슐린 저항성, 당 대사장애, 제2형 당뇨병이 독립적으로 연관되어 있음이 입증되었다는 점에서 [30] 비만은 수면무호흡증 환자에서 대사성 질환이 발생되기 위한 필요조건은 아닌 것으로 보인다. 5,953명의 대상자를 2.7-16년간 추적 조사한 전향적 코호트의 메타분석결과에 따르면 332건의 당뇨병이 새롭게 발병하였는데 주로 중등도-고도의 수면 무호흡증 환자들에게서 이러한 발병빈도가 높은 것으로 나타났다.

폐쇄성 수면무호흡증의 병인

폐쇄성 수면 무호흡증의 발병기전은 복잡하며 아직 완전히 알려져 있지 않다. 최근의 연구들에 따르면 상기도의 해부학적 구조, 자극에 대한 상기도 이완근의 반응, 중추성 호흡조절 등이 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생에 영향을 미치는 주요 인자로 여겨진다 [31]. 이러한 요소들은 상기도의 개방성과 호흡조절의 안정성을 결정하며 결과적으로 이러한 시스템들이 비정상적인 기능을 나타내면 상기도의 허탈성은 증가하고 호흡조절의 불안정성이 증가하여 폐쇄성 수면 무호흡증을 발생시키거나 심화시키게 된다. 해부학적으로 상기도는 코인두, 입인두, 후두인두의 세 영역으로 구분되며 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 기도 폐쇄는 대부분 입인두의 후구개와 후설부위에서 일어난다 [32]. 상기도는 다른 기도 부위에 비해 골격의 수가 적고 견고한 부분이 부족하기 때문에 상대적으로 더 좁아지기 쉬운 특성을 가지고 있다. 폐쇄성 수면 무호흡 환자들은 상기도, 특히 기도의 폐쇄가 발생했을 때 내강의 압력을 나타내는 임계 폐쇄압(critical closing pressure)이 정상인의 경우보다 더 높다. 이러한 기본적인 상기도의 특

성에 더해, 대부분의 폐쇄성 수면 무호흡증 환자들은 비만으로 인해 기도를 둘러싸고 있는 연조직의 양이 정상인보다 많거나 작은 상악과 하악으로 인해 골격 구획이 좁아져 있는 해부학적 특성을 가지고 있는 경우가 많다 [33,34]. 전자나 후자의 경우 모두 관외 조직압(extraluminal tissue pressure)을 증가시켜 기도의 직경을 좁아지게 만드는 원인이 된다 (Fig. 1) [35].

흡기 동안 기도의 직경은 횡격막에 의해 생성된 음압과 이에 대응하는 기도벽의 저항과 이완력에 의해 결정된다. 상기도에 있는 혀, 연구개, 후인두벽과 같은 연조직들은 흡기 시에 발생하는 구심력에 의해 아래로 당겨지게 되는데 이때 많은 수의 인두이완근들이 상호협동적으로 작용하여 상기도의 좁아짐을 상쇄시킨다. 특히 설하신경 운동핵을 통한 턱끝혀근(genioglossus muscle)의 활성이 상기도를 개방시키는 데 중요한 역할을 담당한다. 턱끝혀근은 혀의 움직임을 담당하는 외인성 근육으로 상기도에 존재하며 음압을 감지하는 기계 자극 수용체의 자극을 통해 활성화된다 [36]. 그러므로 각성상태에서 흡기 시에 생성되는 음압에 의해 활성화되고 혀의 움직임을 조절하여 기도를 개방시키는 역할을 담당한다. 하지만 상기도 근육을 조절하는 기전은 각성과 수면에서 다른 양상을 보인다. 우선 음압반사는 비렘수면(non-rapid eye movement [REM]) 동안에 점차적으로 감소하며 렘수면(REM) 때 가장 낮아진다 [37]. 이는 수면 시에 턱끝혀근의 근 긴장도 또한 감소됨을 의미한다. 폐쇄성 수면 무호흡증 환자들의 근 긴장도는 정상 대조군에 비해 감소폭이 훨씬 큰 것으로 알려져 있다. 코골이는 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 흔히 동반되어 나타나는데 코골이의 진동으로 인한 물리적 자극이 상기도의 염증을 유발할 수 있다. 이러한 상기도 근육의 염증으로

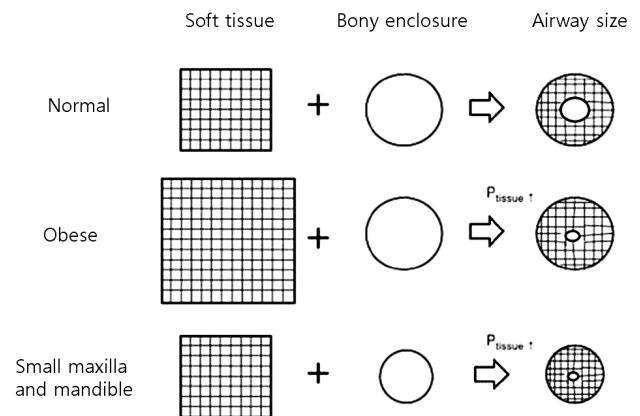


Figure 1. A diagram representing the influence of the upper airway's soft tissue and bony structures on airway diameter [35].

인해 유발된 조직손상이 수면 무호흡증을 발생시키거나 악화시킬 수 있다[38]. 폐쇄성 수면 무호흡증의 발병기전으로 상기도의 구조와 기도 이완근의 개방조절 이외에 호흡조절의 불안정성의 증가도 알려져 있다. Weitzman 등[39]과 Onal 등[40]의 연구에 의하면 기관절개술을 실시한 수면 무호흡증 환자들에서 여전히 주기적인 호흡패턴이 나타나는 것이 관찰되었는데 이는 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생에 상기도의 해부학적 구조나 기능 외에도 중추적인 호흡조절시스템 또한 중요한 역할을 하며 폐쇄성 수면 무호흡증 환자들에서의 이러한 시스템에 문제가 있다는 점을 간접적으로 의미한다. 되먹임 고리에 의해 조절되는 호흡계의 조절시스템을 설명하기 위해 공학에서 주로 사용되는 loop gain (LG)이라는 용어가 사용된다. LG란 화학반사를 통한 호흡의 조절과 같은 다양한 음성 되먹임 조절 시스템의 전반적인 안정성을 정량화하기 위해 사용되는 공학적 개념이다. LG는 호흡장애(무호흡 또는 저호흡)가 발생했을 때 장애에 대한 반응(response to disturbance)을 그 반응자체(the disturbance itself)로 나눈 값으로 정의하며 LG가 1보다 크면 무호흡이나 저호흡이 발생했을 경우 이에 대한 호흡조절 시스템의 반응이 과도하게 나타나 지속적인 호흡의 불안정을 유발한다(Fig. 2A) [31]. 반면 LG가 1보다 작을 경우 호흡장애 후 나타나는 호흡 불안정성은 시간이 지나면 점차 감소하여 안정된 패턴을 나타낸다(Fig. 2B).

$$\text{Loop gain} = \frac{(\text{response to disturbance})}{(\text{the disturbance itself})}$$

Loop gain은 controller gain과 plant gain, delay gain이 세 가지 요소에 의해 결정된다. 환기조절측면에서 controller gain은 화학반사의 민감도를 반영하는 개념으로 혈액의 산소농

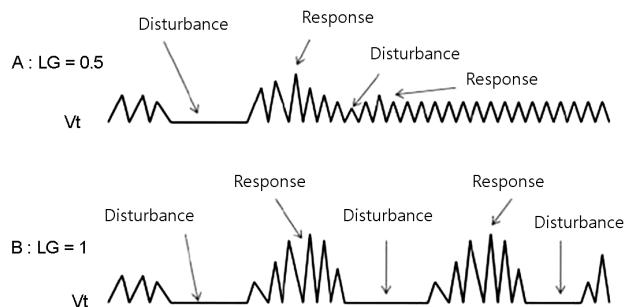


Figure 2. Ventilation responses to respiratory disturbances. (A) Following a disturbance, ventilation perturbations are reduced over time (LG = 0.5). (B) Disturbances are amplified by a self-perpetuating cycle, and respiratory control is unstable (LG = 1) [31]. LG, loop gain. Vt, tidal volume.

도가 낮거나 이산화탄소의 농도가 높아진 상태에서 이에 대한 호흡반응성과 동일한 의미로 사용된다($\Delta V/\Delta PaCO_2$ and/or ΔPaO_2). 즉, low controller gain은 가스교환에 장애가 일어났을 경우 이에 대한 중추성 호흡작용에 의한 조절이 충분하지 않음을 의미하는 반면 high controller gain은 장애 발생 시 이를 보정하기 위한 과도한 호흡작용이 나타남을 의미한다. Plant gain은 단위 환기량이 변화되는 정도에 따른 혈액가스의 변화량을 반영하는 의미로 이산화탄소를 제거하는 데 있어 환기시스템이 얼마나 효율적인지를 나타내는 개념이다($\Delta PaCO_2$ and/or $\Delta PaO_2/\Delta V$). High plant gain에서는 환기의 변화가 적더라도 큰 폭으로 혈중 이산화탄소 수치가 변화한다. Plant gain의 증가는 주로 비만이 폐 용적에 미치는 영향을 반영하지만 실질적으로 체중과 관련 없이 폐쇄성 수면 무호흡증 환자와 정상 대조군에서 plant gain의 차이가 있는지는 아직 명확하지 않다. Delay gain은 혈액과 조직구획 사이에서 순환 지연과 가스의 혼합에 의해 결정된다. 수면 무호흡증 환자들은 정상인보다 더 큰 LG를 가지는 것으로 알려져 있으며 같은 비렘수면 상태에 있는 경우라도 고도(AHI ≥ 30)의 수면 무호흡증 환자들은 정도($5 \leq \text{AHI} < 15$)의 수면 무호흡증 환자보다 더 높은 LG 값을 갖는다. 이처럼 수면 무호흡증 환자에서 나타나는 높은 값의 LG와 controller gain은 수면 무호흡증 환자들을 continuous positive airway pressure를 이용해 치료하였더니 정상화되었다는 점에서 선천적이라기보다는 수면 무호흡증 자체에 의해 유발되는 가역적 특성이라고 생각된다. 그러므로 수면 무호흡증환자에서의 높은 LG은 수면 무호흡증을 발생시키는 원인으로 작용하는 동시에 주기적인 기도의 폐쇄를 유발할 수 있는 결과물일 수 있다는 점을 주목해야 한다. 위에서 언급한 개별 요소들이 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생에 기여하는 정도는 개인차가 있으며 상호작용을 통해 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생과 중증도에 미치는 영향이 다양하기 때문에 비록 비만하지 않거나 미미한 안면 및 상기도의 해부학적 이상만을 가지고 있더라도 수면 무호흡증이 발생할 수 있다.

결론

본 논문에서는 최근의 연구결과들을 토대로 폐쇄성 수면 무호흡증의 역학적 특성, 위험인자, 만성질환과의 연관성 및 발병기전에 대해 살펴보았다. 폐쇄성 수면 무호흡증은 매우 흔한 수면장애로 심혈관계 질환, 대사성 질환, 신경학적 질환 등 다양한 질환과 밀접히 연관되어 있으며 상기도의 해부학

적 구조, 기도 이완근의 반응성, LG 등이 복합적인 양상으로 폐쇄성 수면 무호흡증의 발생과 중증도에 영향을 미친다. 그러므로 수면 무호흡증은 다양한 병인으로 인해 발생하는 매우 흔한 증상임을 이해해야 하며 효과적인 치료를 위해서는 다각적인 접근방식을 취할 필요가 있다.

중심 단어: 폐쇄성 수면 무호흡증; 심혈관계 질환; 발병기전; 수면장애

REFERENCES

1. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
3. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
4. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-2084.
5. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1017-1019.
6. El-Sherbini AM, Bediwy AS, El-Mitwalli A. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:715-721.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-1014.
8. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186:7-12.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
10. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
11. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1459-1465.
12. Ip MS, Lam B, Laufer JJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.
13. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer JJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-134.
14. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
15. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:669-675.
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
17. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-855.
18. Babb TG, Wyrick BL, DeLorey DS, Chase PJ, Feng MY. Fat distribution and end-expiratory lung volume in lean and obese men and women. *Chest* 2008;134:704-711.
19. Rowley JA, Permutt S, Willey S, Smith PL, Schwartz AR. Effect of tracheal and tongue displacement on upper airway airflow dynamics. *J Appl Physiol* (1985) 1996;80:2171-2178.
20. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
21. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-328.
22. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981;71:240-245.
23. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982;73:239-243.
24. Bonora M, St John WM, Bledsoe TA. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:41-45.
25. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111-115.
26. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010;6:363-368.

27. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
28. Shim U, Lee H, Oh JY, Sung YA. Sleep disorder and cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2011;26:277-284.
29. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:847-851.
30. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
31. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370.
32. Suto Y, Matsuo T, Kato T, et al. Evaluation of the pharyngeal airway in patients with sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:311-314.
33. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med* 1989;72:719-735.
34. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-1689.
35. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:260-265.
36. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 52:438-444.
37. Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, Shea SA, White DP. Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1746-1749.
38. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 541-546.
39. Weitzman ED, Kahn E, Pollak CP. Quantitative analysis of sleep and sleep apnea before and after tracheostomy in patients with the hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Sleep* 1980;3:407-423.
40. Onal E, Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:676-680.