

폐쇄수면무호흡이 우리에게 주는 것

순천향대학교 의과대학 천안병원 신경과

양광익

What Obstructive Sleep Apnea Brings to Us

Kwang Ik Yang, MD, PhD

Department of Neurology, Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder which is characterized by intermittent upper airway collapse occurring during sleep. It is well known that OSA often results in a wide range of comorbid disorders. I introduce here what OSA brings to the patients in neurologic department. Epidemiological studies have shown that OSA is associated with cognitive impairment, headache, metabolic syndrome, various cardiovascular diseases including hypertension, ischemic heart disease, arrhythmia, and stroke. Motor vehicle accident is not seemed to be related to a neurological condition but it can be also related in terms of excessive daytime sleepiness and decreased attention in patients with OSA. Obstructive respiratory events like apnea, hypopnea, and respiratory effort related arousal cause repetitive hypoxia, hypercarpnea, arousal, and decreased intrathoracic pressure. In turn, these can increase blood pressure, sympathetic activity, insulin resistance, and left ventricular wall tension. Consequentially, these processes can be considered as possible mechanism. Although further researches are needed to prove that OSA is independent cause of comorbid conditions, OSA especially in moderate or severe cases can develop and aggravate such conditions as risk factor. So we should know what OSA brings to us and pay attention whether OSA is combined in the patients whom we meet in neurologic department.

J Korean Neurol Assoc 31(2):93-100, 2013

Key Words: Obstructive sleep apnea, Comorbidity, Neurology

서 론

폐쇄수면무호흡증후군(Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS)은 수면 중 상기도에 완전 또는 부분적 폐쇄가 반복적으로 나타나 공기 흐름 제한, 산소포화도 감소, 잦은 각성을 유발하여 다양한 야간 또는 주간 증상이 생기며 국제수면장애분류(International Classification of Sleep Disorders-2, ICSD-2) 진단 기준에 의해 수면다원검사로 진단한다(Table 1).¹ 폐쇄수면무호흡(Obstructive Sleep Apnea, OSA)의 정도는 수면다원검사를 통한 시간당 무호흡저호흡지수(Apnea-Hypopnea

Index, AHI)에 따라 정상(AHI<5), 경도(5≤AHI<15), 중등도(15≤AHI<30), 중증(AHI≥30)으로 나눈다. 성인에서 2-4% 발병률을 보이고 나이가 들수록 증가하며 국내에서도 남자 4.5%, 여자 3.2% 정도의 유병률을 보이는 흔한 수면관련호흡장애(Sleep related breathing disorder, SBD)로서 다양한 질환을 동반된다. 입원 환자 의무 기록을 대상으로 한 OSA와 동반 질환에 대한 대단위 조사에서 고혈압, 비만, 제2형 당뇨병, 흡연력, 만성허혈심장병, 만성폐쇄폐병, 고콜레스테롤혈증, 편도 및 아데노이드의 비후, 울혈심부전, 심방세동, 위식도역류 순서로 질환이 동반되었다.²

OSA는 삶의 질을 저하시키며 인지기능 저하³ 또는 심혈관 질환⁴과 대사증후군⁵의 원인이 된다. 특히, 신경과 영역에서는 두통이나 인지기능 저하, 뇌졸중의 위험인자로서 일찍 관심의 대상이 되어 왔다. 이에 OSA가 미치는 다양한 사회적, 임상적 영향 중에 주로 신경과와 관련이 있는 것에 대하여 문헌고찰을 통해 알아보려고 한다.

Received July 27, 2011 Revised December 29, 2011

Accepted December 29, 2011

* Kwang Ik Yang, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-930, Korea

Tel: +82-41-570-2290 Fax: +82-41-592-3810

E-mail: neurofan@schmc.ac.kr

Table 1. Diagnostic criteria of obstructive sleep apnea in adult

A, B and D or C and D satisfy the criteria

A. At least one of the following applies:

1. The patient complains of unintentional sleep episodes during wakefulness, daytime sleepiness, unrefreshing sleep, fatigue, or insomnia.
2. The patient wakes with breath holding, gasping, or choking.
3. The bed partner reports loud snoring, breathing interruptions or both during the patient's sleep.

B. Polysomnographic recording shows the following:

1. Five or more scoreable respiratory events (i.e., apnea, hypopneas, or RERAs) per hour of sleep.
2. Evidence of respiratory effort during all or a portion of each respiratory event
(In the case of a RERA, this is best seen with the use of esophageal manometry.)

or

C. Polysomnographic recording shows the following:

1. Fifteen or more scoreable respiratory events (i.e., apneas, hypopneas, or RERAs) per hour of sleep.
2. Evidence of respiratory effort during all or a portion of each respiratory event.
(In the case of a RERA, this is best seen with the use of esophageal manometry.)

D. The disorder is not better explained by another sleep disorder, medical or neurological disorder, medication use, or substance use disorder.

American Academy of Sleep Medicine (AASM): ICSD-2, 2005.

Table 2. ICHD-2 diagnostic criteria for sleep apnea headache

A. Recurrent headache with at least one of the following characteristics and fulfilling criteria C and D:

1. Occurs >15 times/month
2. Bilateral, pressing quality and not accompanied by nausea, photophobia or phonophobia
3. Each headache resolves within 30 min

B. Sleep apnea demonstrated by overnight polysomnography

C. Headache is present upon awakening

D. Headache ceases within 72 hr, and does not recur, after effective treatment of sleep apnea

정도와 비례하였으며 불면증 환자에 비해 빈도가 높았다 (74% vs 40%).⁶ 반면에 OSA 환자 152명이 포함된 수면장애 환자 432명과 대조군 30명을 대상으로 한 연구에서는 평균 산소포화도 변화 또는 AHI 중등도와 기상 시 두통 사이에 연관성이 없어서 산소포화도 감소보다는 수면과 통증 조절을 담당하는 중추 조절 이상의 가능성을 제시하였다.¹⁰ 그 외 비만, 남자, 고령, 만성알코올섭취, 진정수면제 또는 근이완제 복용 환자에서 발생 빈도가 증가하였으며 양압기 같은 수면무호흡 치료와 함께 증상이 호전되었다.^{7,11}

1. 두통

1) 수면무호흡두통

OSA 환자에서 두통은 15-60%로 흔하며⁶⁻⁸ 국제두통분류(International classification of headache disorder, second edition [ICDHD-II])에서 수면무호흡과 관련된 두통은 이차 두통 중 항상성장장애에 기인한 두통(headache attributed to disorder of homeostasis)에 속하며 그 진단 기준에 맞아야 한다(Table 2).⁹ 아침 두통이 정상인에 비해 OSA 환자에서 의미 있게 흔하지만 기상 시 두통은 비특이 증상으로 OSA뿐만 아니라, 수면과 관련된 호흡기 질환과 주기사지 운동과 같은 일차수면 질환에서도 나타날 수 있으므로 수면무호흡두통의 진단은 하룻밤 수면다원검사가 필요하다. 아침 기상 시 두통은 무호흡에 의한 산소포화도 감소와 과탄산혈증, 대뇌혈관자동조절능, 지나친 목 움직임, 이갈이, 두개내압 또는 동맥압의 일시적 증가, 수면분절 또는 근육 활동증가가 발생기전이다. OSA 환자 56명과 불면증 환자 50명을 대상으로 한 연구에서 기상 시 두통은 야간의 산소포화도 감소 또는 OSA

2) 군발두통

군발두통(Cluster Headache, CH)은 50-60%가 야간에 발생하며¹² 렘수면 단계와 연관성이 있다고 알려져 있다.¹³ Kudrow 등¹²은 처음으로 CH 환자 10명중 6명에서 수면무호흡이 있음을 보고하였으며 Chervin 등¹⁴은 CH를 가진 환자 중 80%가 AHI>5이었음을 보고하였다. 지속기도양압 치료에 의해 CH를 예방하였다는 보고가 있다.¹⁴ 단면연구에서 대조군에 비해 코골이 또는 수면무호흡 환자에서 만성두통이 2-3배 가량 높게 발생하였다.^{15,16} 수면다원검사를 이용한 정확한 OSA 발생률 연구에서 CH 환자 37명에서 OSA 발생률(58.3%)이 나이와 성별을 맞춘 대조군(14.3%)에 비해 높았으며 체질량지수가 25 kg/m²보다 큰 경우에는 약 24배, 40세 이상에서는 13.5배로 증가하였다.¹⁷ CH 환자 31명 중 25명(80%)이 수면다원검사에서 OSA 진단을 받았다.¹⁸ 기전으로 수면무호흡 중에 산소포화도가 감소하여 야간에 CH가 발생한 것으로 여겨진다.¹⁹

3) 편두통과 기타 두통

수면부족은 편두통 또는 긴장두통을 유발하지만 지역 또는 병원 기반의 인구 집단이 대상인 단면연구에 의하면 전 조증상 동반 유무에 관계없이 편두통^{20,21}과 긴장두통,^{21,22} OSA 또는 AHI 중등도 사이에서 연관성이 없었다. 그 외 한 달에 15일 이상 두통을 호소하는 만성 두통 환자는 일반인에 비해 OSA 유병률이 7배 가량 높았다.²³

2. 고혈압

OSA는 고혈압과 밀접한 관계가 있으며, 고혈압 환자의 30-83%에서 OSA가 나타난다.^{24,25} 치료를 하지 않는다면 고혈압으로 발전할 수 있으며, 특히 항고혈압제 저항성 고혈압 환자에게 흔한데 저항성 고혈압 환자 41명 중 83%가 AHI≥10인 OSAS 환자였으며,²⁵ 단면 연구에서 야간 산소포화도와 관계없이 AHI가 심할수록 항고혈압제를 증량해도 혈압이 잘 조절되지 않았다.²⁶ 한 코호트 연구에서 OSA가 있으면 고혈압 발생 가능성이 높았는데 4년 추적관찰 후 대조군(AHI<5)에 비해 AHI≥5인 군(OR=2.74, 95% CI: 1.82-4.12)과 AHI≥15인 군(OR=4.54, 95% CI: 2.46-8.36)에서 높았으며 나이, 성별, 기존 고혈압 유무, 체질량 지수, 알코올 섭취 또는 흡연을 보정한 후에도 교차비(odds ratio)가 각각 2.03 (95% CI: 1.29-3.17)과 2.89 (95% CI: 1.46-5.64)로 고혈압 발생위험이 AHI와 비례하여 증가하였다.²⁷

OSA는 수면무호흡으로 인한 간헐적 저산소증 또는 상기도저항 증가가 교감신경계 활동을 증가시키고 심박출량 증가 또는 말초혈관 저항을 증가시킴으로써 혈압을 상승시킨다.²⁸

3. 심혈관질환

OSA와 심혈관질환과의 연관성은 잘 알려져 있다. 심혈관질환 환자가 일반인에 비해 OSA의 유병률이 높다고 해서 OSA가 그 원인이라고 할 수는 없지만 일부 역학연구에서는 OSA가 여러 심혈관질환을 진행시킬 수 있음을 보여 준다.

심부전 환자의 12-53%에서 OSA를 동반하는데 좌심실박출계수(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)가 45% 미만인 심부전 환자 43명에게 수면다원검사를 해보니 AHI>10인 OSA 환자가 28명(53%)이었으며²⁹ LVEF가 45% 미만인 성인 심부전 남자환자 100명 중 AHI≥15인 OSA는 12%였다.³⁰

심방세동 환자 151명과 심방세동이 없는 심혈관질환 환자 312명을 대상으로 베를린 설문지를 통한 OSA선별검사를 하였는데 심방세동 환자에서 OSA 환자가 훨씬 높았다

(49% vs 32%, $p=0.0004$). 또한 나이, 성별, 체질량 지수, 고혈압, 당뇨병, 울혈심부전을 보정하였을 때 심방세동과 OSA 연관성이 높았다(OR=2.19, 95% CI: 1.40-3.42).³¹ RDI (respiratory Disturbance index)≥30인 228명을 RDI<5인 338명과 비교하였을 때 심방세동 유병률이 4.8% vs 0.9%로 높았다. 나이, 성별, 체질량 지수, 동반하는 관상동맥질환을 보정하였을 때 교차비가 4.02로 중증 OSA 환자에서 높았다(95% CI: 1.04-15.74).³² 심부전을 동반한 OSA 환자가 한 달간 양압기를 사용하였을 때 심실기외수축 빈도가 59% 줄었다($p=0.037$).³³

허혈심장병 중 30-58%에서 OSA를 동반한다.^{34,35} 44-88세까지 관상동맥질환 환자 62명 중 19명(30%)이 RDI≥10 이상이었으며 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증을 보정하였을 때 OSA가 관상동맥질환과 연관성이 있었다(OR=3.1, 95% CI: 1.2-8.3).³⁴ 70세 이하로 관상동맥질환이 있는 환자 392명을 대상으로 한 수면다원검사서 AHI≥5인 OSA 환자는 53%였으며 AHI≥10인 133명(34%)을 5.1년간 추적관찰하였을 때 뇌졸중, 심근경색과 사망에 대한 상대위험도가 증가하였다(RR=1.62, 95% CI: 1.09-2.41).³⁵

평균 10.1년간 전향대조군 연구에서 치료하지 않은 AHI>30인 남자 OSA 군에서 심근경색과 뇌졸중으로 인한 사망과 같은 치명적인 심뇌혈관질환 발생은 환자 100명당 1년에 1.06명이었으며 비치명적인 경우는 2.13명으로 높았다. 반면 양압기로 치료한 군에서는 치명적 그리고 비치명적 심뇌혈관질환 발생률이 각각 0.35명, 0.64명이었고 OSA가 없는 군에서는 각각 0.3명, 0.45명으로 낮았다. 또한 이 연구에서 여러 위험인자를 보정한 다변량회귀분석을 하였을 때 치명적 위험(OR=2.87, 95% CI: 1.17-5.71)과 비치명적 위험(OR=3.17, 95% CI: 1.12-7.51)이 증가하였다.⁴ 중증 OSA 환자에서 심뇌혈관 질환의 위험이 증가하며 양압기 사용으로 이런 위험성을 예방할 수 있다.

관상동맥 질환의 임상증상이 없으며 전산화단층촬영에서 관상동맥 석회화(coronary artery calcification, CAC)를 보인 202명 중 AHI≥5인 OSA 환자는 67%였고 성별, 체질량 지수, 흡연, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증을 보정하였을 때 CAC 정도가 심할수록 AHI 중증도가 증가하였다($p<0.001$).³⁶

정확한 기전이 밝혀지지는 않았지만 교감신경장진, 흉곽내 압력 변화, 산화스트레스, 혈관염증과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 최근에는 대사증후군이 수면무호흡증과 밀접한 연관이 있으며, 이로 인해 심혈관질환이 생긴다고 추측한다.⁵

Table 3. WHO and NCEP ATP III Definition of the Metabolic Syndrome

	WHO	NCEP ATP III
Hypertension	Current antihypertensive therapy and/or BP \geq 140/90	BP medication or BP \geq 130/85
Dyslipidemia	Plasma TG \geq 150 mg/dL and/or HDL $<$ 35 mg/dL in men and $<$ 40 mg/dL in woman	Plasma TG \geq 150 mg/dL, HDL $<$ 40 mg/dL in men and $<$ 50 mg/dL in women
Obesity	BMI $>$ 30 and/or waist/hip ratio $>$ 0.9 in men and $>$ 0.85 in women	Waist circumference $>$ 40 In in men and $>$ 50 In in women
Diabetes	Type 2 diabetes or IGT	FBS \geq 110 mg/dL
Other	Microalbuminuria=overnight urinary albumin excretion rate \geq 20 mcg/min (30 mg/g Cr)	
Diagnosis criteria	Type 2 diabetes or IGT and any 2 of the above criteria. If normal glucose tolerance is found, 3 other disorders.	Any of 3 of the above disorders

WHO; World Health Organization, NCEP ATP III; National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, TG; triglyceride, HDL; high-density lipoprotein, BMI; body mass index, IGT; impaired glucose tolerance, FBS; fasting blood sugar.

4. 대사증후군

대사증후군은 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 비만 같은 질환이 동반되고 이를 각각의 기준으로 진단한다(Table 3). 특히 수면의학에서는 대사증후군에 OSA가 추가되어 Z증후군(syndrome Z)으로 표현하기도 한다.³⁷ 비만이 대사증후군 뿐만 아니라 OSA 발생 위험인자라는 측면에서 대사증후군과 OSA 사이에 연관성이 제시되었다. 수면다원검사를 위해 의뢰된 228명에 대한 후향연구에서 OSA 환자 146명 중 88명(60%), OSA가 없는 82명 중 33명(40%)이 대사증후군이 동반되어 OSA 환자에서 훨씬 높았다($p=0.004$). 또한 AHI 중등도가 심할수록 대사증후군이 더 많이 동반되었다.³⁸ 이 두 군 간의 고혈압 유병률(77% vs 51%; $p=0.001$)은 OSA 군에서 높았으나 이상지질혈증은 뚜렷한 차이가 없었다. 특히 50세 이상의 남자 OSA 환자에서는 대사증후군과 고혈압 유병률이 훨씬 높았다.

비만은 수면무호흡증의 중요한 위험인자이다. 최근 연구에 따르면, 내과질환 없이 비만인 사람에서 60%는 여러 수면관련호흡장애가 있으며, 27%는 OSA가 있다.³⁹ 전향연구에서는 경증 OSA 환자에서 체중 10% 증가가 중등도 혹은 중증의 OSA로 발전할 가능성을 6배 증가시키고, 체중 1% 변화는 3%의 AHI 변화를 일으킨다.⁴⁰ 그래서 OSA 환자의 심혈관계사망률 증가는 비만 때문이라는 주장도 있다.⁴¹

이상지질혈증은 관상동맥질환의 주요 위험인자로서, OSA와 심혈관질환의 공통 위험인자인 비만의 영향을 받는다. 즉 비만할수록 HDL콜레스테롤은 감소하고, 중성지방이 증가한다. 그러나 양압기를 사용하였을 때 OSA 환자에서 혈중지질과 지질 단백질이 감소하였고, 6개월 추적관찰하였을 때 HDL콜레스테롤이 5.8% 증가한 연구⁴²로 보아 이상지질혈증과 OSA가 연관성은 있으나 OSA가 비만 또는 다른 변수에 독립적인 위험인자 인지는 더 많은 연구가 필요하다.

OSA가 당대사를 변화시킨다는 연구가 많다. 여러 역학

또는 실험연구에서 OSA 환자에서 혈당이 상승하며, 인슐린 저항성이 증가하고, 일부에서 제2형 당뇨병으로 진행하기도 한다.^{43,44} 수면다원검사를 받은 환자를 대상으로 인슐린 저항성을 반영하는 공복혈중 인슐린과 HOMA-IR에 대한 연구에서 당뇨병 진단을 받지 않은 OSA 환자 185명에서 인슐린 저항성이 증가하였고 비만 또는 나이가 많을수록 더 증가하였다. 이 연구에서는 AHI가 1 증가할 때 공복혈중 인슐린과 HOMA-IR이 0.5% 증가하였다.⁴⁵ 집에서 시행한 휴대용수면다원검사로 SBD 진단받은 2,656명을 대상으로 경구당부하검사를 하였을 때 경증 OSA에서는 교차비가 1.27로 높았으나 통계적 의미가 없었고(95% CI: 0.98-1.64) 중등도 이상의 OSA 군에서 공복혈당장애가 뚜렷하게 나타났다(OR=1.46, 95% CI: 1.09-1.97). 또한 식후 2시간 혈당내성이 AHI $<$ 5인 군에서 9.3%인 것에 비해 AHI \geq 15인 군에서는 15%로 증가하였다.⁴⁵ 이러한 기전으로는 OSA 환자에서 교감신경항진이 발생하고 이로 인해 당항상성이 손상되어 인슐린 저항성이 생기는 것으로 생각한다.⁴⁶ 이상과 같이 OSA와 대사증후군의 연관성을 충분히 인지하고 있으나 관련된 변수가 많아 OSA가 독립적인 위험인자인지 판단하기는 어렵다.

5. 뇌졸중

위에서 언급한 바와 같이 OSA에 동반된 고혈압 또는 여러 심혈관질환은 뇌졸중의 위험인자로 작용한다. 여러 증례보고, 환자-대조군 또는 코호트연구, 실험연구는 OSA와 뇌졸중 사이에 인과관계가 있음을 보여 준다. 이 중 수면다원검사를 통해 진단된 OSA 환자를 대상으로 한 코호트연구는 OSA와 뇌졸중 발생에 연관성을 보여 준다(Table 4). 30-60세 사이 OSA 환자 1,475명을 대상으로 4년간 추적관찰한 위스콘신수면코호트 연구(Wisconsin Sleep Cohort Study)에서는 AHI $<$ 5 군에 비해 AHI \geq 20인 군이 나이와 연령을 보정하였을 때 교차비가 4.48(95% CI: 1.31-15.33)로 높았으나 체질량

Table 4. Cohort studies: OSA is risk factor for stroke

Incidence Studies /Year	Type of Study /Subject	Sample Size	AHI used to define SDB group	% of SDB	AHI used to define comparison group	Mean F/U period (year)	OR/HR (95% CI)
Arzt et al ⁴⁷ /2005	Population based/ 30-60 yr	1,475	≥20	7%	<5	4	^a OR=4.48 (1.31-15.33)
Yaggi et al ⁴⁸ /2005	Clinic based/ referred for suspected SDB; ≥50 yr	1,022	≥5	68%	<5	3.4	^b HR=1.97 (1.12-3.48)
Munoz et al ⁴⁹ /2006	Clinic based/ noninstitutional; 70-100 yr	394	≥30	25%	<30	4.5	^c HR=2.52 (1.04-6.1)
Valham et al ⁵⁰ /2008	Clinic based/ symptomatic angina and CAD	392	≥5	54%	<5	1	^d HR=2.89 (1.37-6.09)

^aAdjusted for age and gender; ^bAdjusted for age, gender, race, smoking, alcohol consumption, BMI, diabetes, hyperlipidemia, atrial fibrillation, and hypertension; ^cAdjusted for gender; ^dAdjusted for age, BMI, left ventricular function, diabetes, gender, hypertension, atrial fibrillation, previous stroke, and TIA.

AHI; apnea-hypopnea index, SDB; sleep disordered breathing, CAD; coronary artery disease.

지수를 추가로 보정하였을 때는 통계적 의미가 없었다 (OR=3.08, 95% CI: 0.74-12.8).⁴⁷ 50세 이상 1,022명을 대상으로 한 예일수면의학센터코호트 연구(Yale Center for Sleep Medicine Cohort Study)를 보면 OSA 환자가 대조군에 비해 뇌졸중 또는 사망에 대한 위험비(Hazard ratio, HR)가 1.97(95% CI: 1.21-3.48)이었으며 경향분석에서 AHI가 심할수록 위험비가 증가하며 AHI>36인 군은 뇌졸중 또는 사망이 6년에 걸쳐 3.3배 (95% CI: 1.74-6.25) 높았다.⁴⁸ 고령은 뇌졸중의 독립적인 위험인자로 70세 이상 뇌졸중이 없는 노인 394명을 6년 동안 관찰하는 동안 중증 OSA 환자에서 뇌경색이 발생할 위험도가 그렇지 않은 사람에 비해 2.5배 높았다.⁴⁹ 관상동맥질환이 있는 392명을 대상으로 10년간 추적관찰한 결과 OSA 환자가 나이, 성별, 체질량지수, 좌심실기능, 당뇨병, 고혈압, 심방세동, 뇌졸중과 일과성허혈발작 과거력을 보정하였을 때 대조군에 비해 뇌졸중 발생위험이 증가하였다(HR=2.89, 95% CI: 1.37-6.09). 또한 AHI 중증도가 심할수록 위험도가 증가하였다.⁵⁰

뇌졸중 발병 위치와 유형에 따른 OSA 유병률과 중증도를 조사한 연구에서 대뇌반구, 뇌간 그리고 소뇌 병변에서 비슷한 유병률과 중증도를 보였고 OSA는 일과성허혈발작, 뇌경색 또는 뇌출혈 환자에서 차이가 없었다.⁵¹

여러 전향연구 결과로 볼 때 OSA가 뇌졸중의 위험인자로 작용할 가능성은 있지만 독립적인 위험인자에 대한 판단은 미국뇌졸중학회의 진료 지침에서는 근거수준IIb로 규정하고 있다.⁵²

OSA가 뇌졸중을 일으키는 기전으로는 위에서 언급한 대사증후군 또는 심혈관질환의 동반에 의한 직·간접적인 원인

외에 OSA 환자에서 피브리노겐(fibrinogen) 또는 혈소판응집력 상승, 자율신경계활동 증가, 하루주기리듬 또는 렘수면의 영향을 제시하였다.

OSA 환자의 혈액응고능이 증가되는데 뇌졸중 발생과 밀접한 연관이 있는 피브리노겐 상승이 나타난다. 뇌경색 환자를 대상으로 한 단면 연구에서는 RDI≥20인 군에서 RDI<5인 군보다 혈중피브리노겐이 높았으며 AHI에 비례해서 증가하였고 산소포화도에 반비례하였다.⁵³ 하지만 피브리노겐 증가가 뇌졸중 이전부터 높았는지 아니면 뇌경색에 대한 급성반응으로 증가하였는지 향후 연구가 필요하리라 생각한다.

OSA 환자가 대조군에 비해 혈소판 활성도가 높았으며 양압기 사용 후 감소하였다.⁵⁴ 수면 중 무호흡으로 인한 저산소증, 고탄산혈증, 흉곽내압력 감소로 인한 반사효과에 의해 교감신경활동 증가로 이어진다. 뇌경색은 수면 중 또는 이른 아침에 주로 발생하는데 한 전향연구에서는 OSA 환자에서 수면 중 뇌졸중 발생이 훨씬 높았다(54%; $p=0.0304$).⁵⁵ 렘수면은 주로 수면 후반 1/3에서 빈도가 많아지고 이 단계에서는 근긴장이 소실되어 OSA 환자에서 무호흡이 악화된다. 또한 렘수면 단계에서는 정상 생리 현상으로 교감신경활동과 혈압이 상승한다는 사실이 이른 아침 뇌졸중의 발생 위험을 증가시킬 수 있다.

6. 인지기능

OSA가 인지기능 저하와 연관성이 있는데 연구마다 선택한 신경심리검사 또는 연구대상 수에 따라 결과가 다양하다.⁵⁶ 환자-대조군 연구를 메타분석한 결과 성인에서 OSA는 집중

력, 운동협조와 수행기능에 큰 영향을 준다. 반면 일반적인 지능, 언어능력에는 영향이 없었으며 시각인지, 기억력에는 각기 결과가 달랐다. 지역사회 노인을 대상으로 한 단면 연구는 AHI>30인 군에서 지연회상과 색 단어간섭검사에 영향을 미치는 것 외에 OSA와 인지기능 사이에 확실한 연관성이 없었다. 이는 인지기능 저하에 영향을 주는 노화에 따른 인지기능 저하와 동반한 내과질환의 영향을 고려하였다.⁵⁷ 성인 또는 노인에 비해 소아 OSA 환자가 인지기능이 저하된 연구가 많다. 주로 주의-집중력, 지능, 수행기능 같은 다양한 인지기능 저하를 보였다. 7-12세를 대상으로 한 연구에서는 수면다원검사를 통해 단순코골이를 포함한 OSA로 진단된 환자에서 중증도에 관계없이 학습능력을 포함한 인지기능 저하가 있었다.⁵⁸

7. 교통사고

교통사고는 언뜻 신경과와 무관한 것처럼 보이지만 그 원인이 주간졸림 또는 집중력 저하와 연관성이 있기 때문에 간단히 언급하겠다. OSA 환자는 주간졸림 또는 주의집중력 저하로 교통사고 또는 작업장 내 안전사고 위험성이 높다.⁵⁹ 후향 연구에 대한 메타분석에 의하면 대부분 OSA 환자가 교통사고 발생률이 1.21-4.89배 높았다.⁵⁹ 양압기 사용이 교통 사고율을 감소시킬 수 있는지에 대한 관찰 연구를 메타분석 하였을 때 교통사고 발생이 확실히 감소하였으며 시뮬레이션 운전을 통한 비교 분석에서도 뚜렷하게 감소하였다.⁶⁰

결론

OSA가 두통, 고혈압 또는 심혈관질환, 대사증후군, 뇌졸중, 교통사고 위험성을 증가시킬 수 있는 기전을 정리하면 수면 중 폐쇄무호흡으로 인해 잦은 각성과 그로 인한 수면 부족이 주간졸림을 유발하여 교통사고 위험성이 증가하고, 잦은 각성, 산소포화도 감소 또는 고탄산혈증(이로 인한 산화스트레스, 혈관내피염증반응 촉진)이 교감신경활동을 증가시켜 인슐린 저항성 증가와 혈압 상승으로 이어져 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 심혈관 질환, 뇌졸중 위험성을 증가시킨다. 또한 무호흡으로 인한 흉곽 내 압력 저하는 좌심실 긴장력과 심장의 산소 요구를 증가시켜 이런 질환의 위험성을 높이는 기전으로 작용한다(Fig).

본론에서는 주로 신경과와 연관성이 깊은 질환에 대해 언급하였지만 OSA는 다양한 내과 또는 신경과 질환을 동반한다. 특히 OSA와 심뇌혈관질환과의 연관성은 워낙 동반하는 질환 또는 인자가 많기 때문에 OSA가 독립적인 위험인자로 작용하는지 더 많은 연구가 필요하겠지만 여러 역학 연구 또는 실험 연구를 통해 연관성은 있다고 할 수 있으며 위험인자로서 다른 질환을 진행 또는 악화시킬 가능성은 충분히 있다. 더구나 중등도 또는 중증 OSA 환자는 그 위험성이 더 높다. 또한 OSA는 인지기능저하, 두통, 주간졸림으로 인한 교통사고 또는 안전사고 위험성을 증가시킬 수 있는 흔한 질환이다. 이에 저자는 임상 의가 신경과 환자에게 OSA가 동반되었는지 관련 증상을 확인하고 필요한 검사를 하여 정

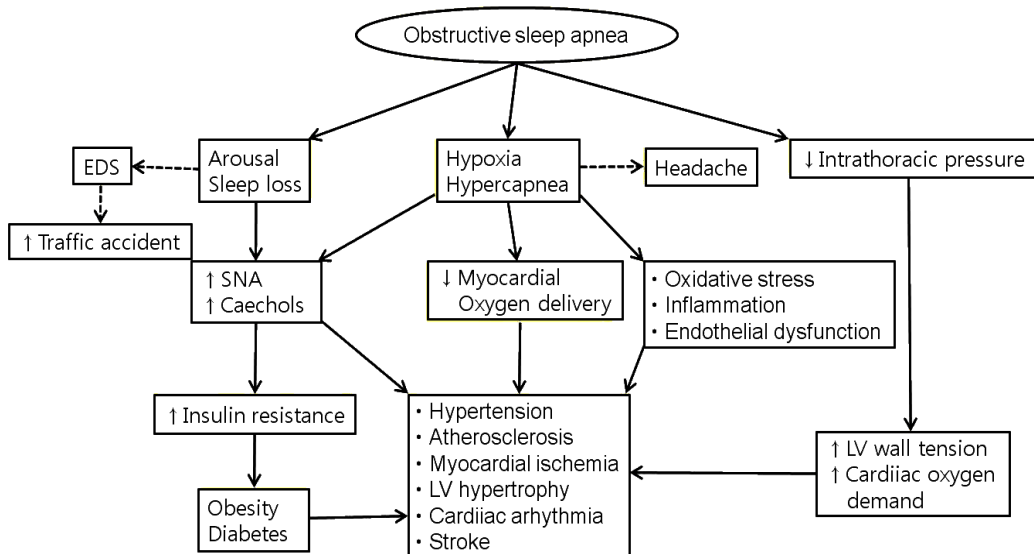


Figure. Proposed mechanism model of obstructive sleep apnea on the comorbid conditions. EDS; excessive daytime sleepiness, SNA; sympathetic nerve activity, LV; left ventricle.

확히 진단하는 것이 중요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Huang QR, Qin Z, Zhang S, Chow CM. Clinical patterns of obstructive sleep apnea and its comorbid conditions: a data mining approach. *J Clin Sleep Med* 2008;4:543-550.
3. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618-622.
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea--hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
5. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008;4:261-272.
6. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand* 2005;111:309-316.
7. Poceta JS, Dalessio DJ. Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache. *Headache* 1995;35:586-589.
8. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F, Yew WW. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Arch Intern Med* 1999;159:1765-1768.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
10. Goder R, Friege L, Fritzer G, Strenge H, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study. *Sleep Med* 2003;4:385-391.
11. Kiely JL, Murphy M, McNicholas WT. Subjective efficacy of nasal CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective controlled study. *Eur Respir J* 1999;13:1086-1090.
12. Kudrow L, McGinty DJ, Phillips ER, Stevenson M. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia* 1984;4:33-38.
13. Manzoni GC, Terzano MG, Moretti G, Cocchi M. Clinical observations on 76 cluster headache cases. *Eur Neurol* 1981;20:88-94.
14. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology* 2000;54:2302-2306.
15. Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:167-175.
16. Provini F, Vetrugno R, Lugaresi E, Montagna P. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci* 2006;27 Suppl 2:S149-152.
17. Nobre ME, Leal AJ, Filho PM. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalalgia* 2005;25:488-492.
18. Graff-Radford SB, Newman A. Obstructive sleep apnea and cluster headache. *Headache* 2004;44:607-610.
19. Nobre ME, Filho PF, Dominici M. Cluster headache associated with sleep apnoea. *Cephalalgia* 2003;23:276-279.
20. Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain* 2011;12:55-61.
21. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergsen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand* 2004;109:180-184.
22. Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain* 2011;12:63-69.
23. Sand T, Hagen K, Schrader H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia* 2003;23:90-95.
24. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
25. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
26. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001;24:721-725.
27. 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.
28. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005;46:321-325.
29. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116-2122.
30. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-28.
31. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison ED, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.
32. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916.
33. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-785.
34. Peker Y, Kraiciz H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179-184.
35. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-1913.
36. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-933.
37. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53:S25-28.
38. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-472.
39. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
40. 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.
41. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
 42. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-127.
 43. 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.
 44. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
 45. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
 46. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-178.
 47. 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.
 48. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
 49. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.
 50. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
 51. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
 52. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
 53. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-2042.
 54. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haerberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69:229-234.
 55. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
 56. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.
 57. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, et al. Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study. *Sleep* 2010;33:515-521.
 58. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2011;12:489-496.
 59. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-581.
 60. Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2010;30:1-10.