



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

수면무호흡증후군 표현형에 따른
심혈관계질환의 유병률과 위험요인

연세대학교 대학원

의 학 과

박 순 민

수면무호흡증후군 표현형에 따른
심혈관계질환의 유병률과 위험요인

지도교수 김 상 하

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2018년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 순 민

박순민의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김상하 

심사위원 홍석중 

심사위원 안성준 

연세대학교 대학원

2018년 6월 일

감사의 글

2007년도에 처음 원주의과대학에 입학하여 병원과 학교, 기숙사를 둘러보던 때가 엇그제 같은데 벌써 10년이 지나 자그마한 결실을 맺게 된 것이 감사하기도 하고 더 성실히 하지 못한 게 아쉽기도 합니다. 의과대학 6년과 졸업 후 전공의로 수련기간, 그리고 함께 진행한 석사과정동안 많은 분들의 사랑과 기도, 격려로 지금의 제가 있을 수 있었습니다.

먼저, 석사논문 계획에서부터 완성에 이르기까지 지속적인 조언과 가르침을 주신 김상하 교수님께 감사드립니다. 의학의 학문적인 것뿐만 아니라 진료, 삶 전반에서 많은 것을 본받고 배울 수 있는 스승님을 만난 것이 행운임을 깨닫습니다.

또한, 부족한 논문에 귀중한 조언과 격려를 아끼지 않으시며 심사 및 격려해주신 용석중 교수님, 안성균 교수님께도 감사드리며, 연구강사로 배움과 연구에 힘쓸 수 있도록 애정 어린 관심과 조언, 격려를 해주시며 늘 지원해주시는 호흡기내과 리원연 교수님, 이명규 교수님, 이석정 교수님, 이지호 교수님, 신범수 교수님께도 감사의 말씀을 전해드립니다. 그리고 무엇보다 긴 기간동안 검사실 환자들의 데이터를 성실히 모아 주신 수면검사실 정성화 선생님께도 감사의 말씀을 드립니다.

그리고, 바쁘다는 핑계로 많은 시간을 보내주지 못한 저 대신 본인 스스로도 학업을 유지하면서 가정의 일과 육아에 애쓴 사랑하는 아내 정아름과 늘 아빠를 잘 반겨주는 딸 예진에게도 고마움을 전합니다.

저를 낳아주시고 헌신적으로 길러주신 사랑하는 부모님과 늘 응원해주시고 도와주시는 장인어른, 장모님께도 감사의 마음을 전해드립니다. 늘 형을 믿고 잘 따라주는 동생 순현에게도 고마움을 전하며 또, 멀리 타지에 있는 손자에게 무조건적인 사랑과 관심어린 걱정, 격려로 늘 마음의 안식처였던 할머니께서도 하늘에서라도 기뻐하시리라 믿습니다.

마지막으로, 이 모든 것을 허락해주시고 한걸음 한걸음 저의 길을 인도하시는 하나님께 모든 영광을 드립니다. 감사합니다.

2018년 6월
박순민 올림

차 례

표 차 례	iii
그림차례	iv
국문요약	v
I. 서 론	1
II. 연구대상 및 방법	3
1. 연구대상	3
2. 연구방법	3
III. 연구결과	7
1. 수면무호흡증후군의 표현형에 따른 임상적 특징	7
2. 관상동맥질환과 심부전의 위험 요인	10
3. 저호흡지수의 중증도에 따른 관상동맥질환 및 심부전과의 관련성	11
IV. 고 찰	15

V. 결 론	20
------------------	----

참고문헌	21
----------------	----

영문요약	24
----------------	----

표 차 례

표 1. 단순코골이군, 비렘수면우세군, 렘수면우세군간의 임상적 특징	8
표 2. 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군간의 임상적 특징	9
표 3. <분석 2> 환자군에서의 관상동맥질환 및 심부전의 위험요인에 대한 단변량분석	10
표 4. 저호흡지수의 증증도에 따른 관상동맥질환의 위험도 예측을 위한 로지스틱 회귀분석 모 형	12
표 5. 저호흡지수의 증증도에 따른 심부전의 위험도 예측을 위한 로지스틱 회귀분석 모형	13

그림 차례

그림 1. 연구 대상 환자 선정 및 배제 과정의 흐름도	5
--	---

국 문 요 약

수면호흡장애는 수면 중 상기도의 저항 증가로 일어나는 호흡 이상으로 단순 코골이, 상기도 저항증후군, 폐쇄성 수면무호흡, 중추성 수면무호흡을 포함하는 질환군이다. 폐쇄성 수면무호흡증후군은 수면 시 반복적으로 상기도의 완전한 폐쇄로 인한 무호흡과 부분적인 폐쇄로 인한 저호흡, 수면 중 각성으로 인한 respiratory-effort related arousal (RERA)을 포함한다. 수면무호흡증후군 환자들은 수면 중에 발생하는 저산소혈증이 심혈관계 질환의 발생과 관련이 있다. 이러한 수면무호흡증후군은 비균질한 질환으로 최근 표현형에 따른 질환의 임상양상, 위험요인, 발생기전 등이 다를 것으로 제안되고 있다. 본 연구에서는 수면다원검사서 관찰된 소견을 중심으로 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 나누어 심혈관계 질환의 유병률과 위험요인을 규명하고자 하였다.

2008년 11월 1일부터 2018년 2월 28일까지의 기간 동안에 원주세브란스기독병원 호흡기센터 수면다원검사실에서 수면호흡장애가 의심되어 검사가 시행된 18세 이상의 성인 환자들을 대상으로 하였다. 수면다원검사 결과에서 수면단계에 의한 분류인 비렘수면우세군, 렘수면우세군을 분석하였고 표현형인 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 나누어 분석하였다. 수면다원검사 결과와 검사전 시행된 임상특성 및 수면관련 설문지 그리고 전자 의무기록을 검토하여 진행하였다.

860명의 환자를 먼저 단순코골이군, 비렘수면우세군, 렘수면우세군으로 구분하여 분석하였을 때, 단순코골이군은 181명, 비렘수면우세군은 147명, 렘수면우세군은 158명이었고 이 세 군 어디에도 속하지 않은 환자는 406명이었다. 단순코골이군에 비해 비렘수면우세군과 렘수면우세군에서

나이가 많았고($P=0.002$), 체질량지수가 높았다. ($P=0.003$) 남성의 비율은 비렘수면우세군에서 89.8%로 가장 높았다. ($P<0.001$)

수면다원검사 데이터에 따라 표현형을 나누어 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 구분하였을 때, 860명의 환자 중 무호흡우세군은 220명, 저호흡우세군은 119명, RERA우세군은 275명이었고, RDI 5미만의 환자 15명과 우세군에 속하지 않은 231명의 환자군을 합하여 총 246명은 제외하였다. 저호흡우세군에서 다른 두 군에 비해 나이가 많았으며(54.5세, $P<0.001$), 고지혈증(37.6%, $P<0.001$)과 심부전(15.5%, $P<0.001$), 관상동맥질환(20.9%, $P=0.005$)이 통계학적으로 의미 있게 높았다. 고혈압과 당뇨병은 무호흡우세군과 저호흡우세군에서 RERA우세군에 비해 의미 있게 높았다. 저호흡우세군에서 무호흡우세군보다 여성의 비율이 높았다.

관상동맥질환과 심부전의 위험요인을 확인하기 위한 단순회귀분석에서 나이, 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병이 의미 있는 위험요인이었고, 수면다원 검사 데이터의 결과중에서 저호흡지수가 관상동맥질환과 심부전에 유의한 위험요인으로 확인되었다. 저호흡지수를 증증도에 따라 분류하여 진행한 로지스틱 회귀분석에서 나이, 성별, 흡연력을 보정하였을 때에도 저호흡지수는 관상동맥질환과 심부전에 대한 위험도의 증가가 관찰되었다. 그러나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증을 추가하여 보정했을 때에는 통계학적 유의한 위험도 증가를 보이지 않았다.

결론적으로 수면무호흡증후군 환자에서 무호흡, 저호흡, RERA가 각각 우세하게 증가된 경우를 표현형으로 구분하였을 때, 저호흡우세군에서 관상동맥질환과 심부전의 유병률이 의미 있게 높은 것을 확인하였다.

핵심되는 말 : 수면무호흡증후군, 표현형, 저호흡, 관상동맥질환, 심부전

I. 서 론

수면호흡장애는 수면 중 상기도의 저항 증가로 일어나는 호흡 이상으로 단순 코골이, 상기도 저항증후군, 폐쇄성 수면무호흡, 중추성 수면무호흡을 포함하는 질환군이다.¹ 폐쇄성 수면무호흡증후군은 수면 시 반복적으로 상기도의 완전한 폐쇄로 인한 무호흡과 부분적인 폐쇄로 인한 저호흡, 호흡노력에 의한 수면 중 각성으로 인한 respiratory-effort related arousal (RERA)을 포함한다.² 수면무호흡증후군의 유병률은 체질량지수와 연령이 증가함에 따라 상승하며 남성에서 높는데, 중등도 이상의 수면무호흡증후군의 유병률은 30~49세의 남성에서 10%, 여성에서 3%였으며 50~70세의 남성에서 17%, 여성에서 9%였다.³ 국내 보고에서도 증상이 동반된 폐쇄성 수면무호흡증후군 환자의 경우 40~69세 남성은 4.5%, 여성은 3.2%의 유병률을 보였다.⁴

수면무호흡증후군 환자들은 심혈관계질환의 위험요인인 비만, 고혈압, 당뇨 등의 유병률이 높으며, 수면 중에 발생하는 저산소혈증이 심혈관계질환의 발생과 관련이 있다.⁵ 수면무호흡증후군은 협심증, 관상동맥질환, 심방세동, 울혈성심부전, 저항성 고혈압 등의 심혈관계질환들과 연관이 있으며, 중증도가 높을수록 이들의 유병률은 더 증가되어 관찰된다.⁶

수면무호흡증후군은 비균일한(heterogeneous) 질환으로 최근 표현형에 따른 질환의 임상양상, 위험요인, 발생기전 등이 다를 것으로 제안되고 있으며, 이에 대한 치료적인 접근도 함께 고려되고 있다.⁷ 표현형에 따른 수면무호흡증후군의 임상양상을 확인한 이전 연구들에서 비렘수면에서는 상기도의 저항이 증가하고 근긴장도가 떨어져서 폐쇄성 수면무호흡증후군이 악화되며,⁸ 반면 중증의 렘수면 의존 수면무호흡증에서는 심혈관계질환의 발생이 더 높았다.⁹ 하지만, 이 이외의 수면다원검사 소견에 따른 표현형의

구분과 이와 관련된 임상양상의 특성을 확인한 연구는 적었다.

본 연구에서는 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI) 또는 무호흡저호흡지수(apnea hypopnea index, AHI)가 5이상으로 증가된 수면무호흡증후군 환자들을 대상으로 수면다원검사에서 관찰된 소견을 중심으로 무호흡, 저호흡, RERA가 각각 우세하게 증가된 경우를 표현형으로 구분하여 그들의 임상적인 특성을 확인하고 표현형에 따른 심혈관계질환의 유병률과 이들에 미치는 위험요인을 규명하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2008년 11월 1일부터 2018년 2월 28일까지의 기간 동안에 원주세브란스기독병원 호흡기센터 수면다원검사실에서 수면호흡장애가 의심되어 검사가 시행된 18세 이상의 성인 환자들을 대상으로 하였다.(그림 1) 수면다원검사가 시행된 환자는 930명이었으며, 수면호흡장애 이외의 적응증으로 시행된 환자 56명(과다수면 17명, 사건수면 24명, 수면관련 운동장애 4명, 불면증 11명)과 18세 미만의 환자 14명을 제외하여 총 860명을 대상으로 하였다. 본 연구는 연세대학교 원주세브란스기독병원 연구심의위원회의 심사 및 승인을 받아 진행하였다.(CR318006)

2. 연구방법

가. 수면다원검사

수면다원검사는 수면기사가 상시 근무하는 수면다원검사실에서 디지털시스템(Embla® S7000 & N7000, Embla Systems Ltd., Kanata, ON, Canada)을 사용하여 진행하였다. 각 전극과 감지기는 표준화된 방법에 따라 환자에게 부착하여 데이터를 수집하였다. 수면 잠복기, 렘수면 잠복기, 수면 효율, 총수면시간, 무호흡지수(apnea index), 저호흡지수(hypopnea index), RERA지수, AHI, RDI, 수면단계에 따른 수면 분율, 렘수면 분율, 비렘수면중의 AHI, 렘수면중의 AHI, 등의 수면다원검사 데이터를 수집하였다. 수면다원검사를 통해 확인한 무호흡은 10초 이상 코압력신호(nasal

pressure signal)가 기저치의 90% 이상 감소된 경우로, 저호흡은 10초 이상의 코압력신호가 기저치의 30% 이상 감소하면서 3% 이상의 산소포화도 감소가 있는 경우로 정의하였다.¹⁰ RERA는 무호흡이나, 저호흡이 없이 각성 또는 산소포화도의 감소가 일어나는 경우로 정의하였다. 무호흡지수, 저호흡지수, RERA지수는 각각의 시간당 발생 빈도로 계산하여 정의하였다. AHI는 시간당 발생한 무호흡과 저호흡 빈도의 합으로 계산하였고, RDI는 AHI에 RERA지수를 더한 값으로 하였다.

나. 표현형의 정의와 환자군의 분류

렘수면우세 수면호흡장애(REM-dominant sleep disordered breathing, REM-dominant SDB)는 렘수면중 AHI가 비렘수면중 AHI의 두배이면서, 비렘수면중 AHI가 5미만인 경우로 정의하였다. 반대로 비렘수면우세 수면호흡장애(NREM-dominant SDB)는 비렘수면중 AHI가 렘수면중 AHI의 두배이면서, 렘수면중 AHI가 5미만인 경우로 정의하였다.

무호흡우세 수면호흡장애(apnea-dominant SDB)는 RDI에서 무호흡이 50%이상 차지하는 경우로, 저호흡우세 수면호흡장애(hypopnea-dominant SDB)는 RDI에서 저호흡이 50%이상 차지하는 경우로, RERA우세 수면호흡장애(RERA-dominant SDB)는 RDI에서 RERA가 50%이상인 경우로 각각 정의하였다.

먼저 대상 환자를 AHI가 5미만인 단순코골이군과 렘수면우세군, 비렘수면우세군으로 나누어 분석하였고, 다시 상기 표현형에 따른 분류의 정의대로 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 각각 나누어 분석하였다.(그림 1)

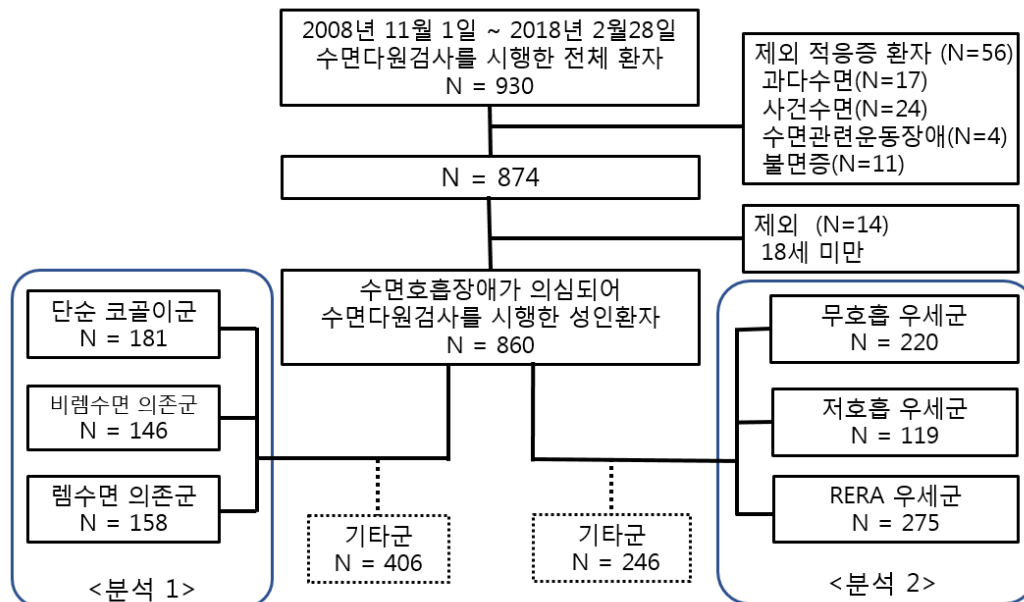


그림 1. 수면다원검사를 시행한 전체환자에서 수면호흡장애가 의심된 성인환자를 대상으로 <분석 1>과 <분석 2>로 나누어 임상양상과 심혈관계질환에 대한 위험요인을 분석하였다. 단순코골이군, AHI 5미만; 비렘수면우세군, NREM AHI/REM AHI >2 이면서 REM AHI가 5미만; 렘수면우세군, REM AHI/NREM AHI >2이면서 NREM AHI가 5미만; 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군은 각각 무호흡지수, 저호흡지수, RERA 지수가 RDI의 50% 이상이면서 RDI가 5이상

다. 임상정보 및 심혈관계질환의 위험요인 수집

모든 대상 환자들의 임상정보 수집은 검사 전 시행된 임상특성 및 수면관련 설문지를 포함한 모든 전자의무기록을 검토하여 진행되었다. 인구학적 정보로 성별, 연령, 키, 몸무게, 체질량지수, 흡연력을 조사하였고 질환 병력으로 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 심부전, 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 동반 유무를 확인하였다. 관상동맥질환은 심근경색이나 불안정

협심증으로 입원하였거나, 계획되지 않은 관상동맥조영술 또는 심장혈관조영 컴퓨터단층촬영을 진행한 경우로 하였다.

라. 통계분석

수면무호흡증후군의 표현형에 따른 인구학적 변수의 차이, 질환의 병력, 수면다원검사 결과의 특성들은 연속변수인 경우는 평균±표준편차로 표시하였으며 세 군간의 비교를 위해서는 분산분석을, 명목 변수인 경우는 카이제곱 검정을 시행하여 분석하였다. 심혈관계질환을 포함한 동반질환들의 유병율과 의미 있는 결과를 보인 변수들에 대하여 각각 로지스틱 회귀분석을 통해 심혈관계질환 및 뇌혈관계질환 동반에 대한 상대위험도(odds ratio)를 구하고, 다변량분석을 통해서 다른 변수들을 보정하였을 때 유의한 독립변수를 확인하였다.

통계 분석은 SPSS 24.0 version을 이용하여 분석하였고, $P<0.05$ 인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

III. 결 과

1. 수면무호흡증후군의 표현형에 따른 임상적 특징

수면호흡장애로 수면다원검사를 시행한 총 860명의 환자를 먼저 단순코골이군, 비렘수면우세군, 렘수면우세군으로 구분하여 분석하였을 때, 단순코골이군은 181명, 비렘수면 우세군은 147명, 렘수면 우세군은 158명이었고 이 세 군 어디에도 속하지 않은 환자는 406명이었다. 단순코골이군에 비해 비렘수면우세군과 렘수면우세군에서 나이가 많았고($P=0.002$), 체질량지수가 높았다($P=0.003$). 남성의 비율은 비렘수면우세군에서 89.8%로 가장 높았다($P<0.001$). 동반질환을 확인하였을 때, 단순코골이군에 비하여 비렘수면우세군과 렘수면우세군에서 고혈압, 당뇨, 고지혈증 동반이 많았으며, 심부전, 관상동맥질환, 뇌혈관질환 등은 세 군간의 통계학적 차이는 없었다.(표 1)

수면다원검사 데이터에 따라 표현형을 나누어 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 구분하여 분석하였을 때, 무호흡우세군은 220명, 저호흡우세군은 119명, RERA우세군은 275명이었고 RDI 5미만의 환자 15명과 우세군 어디에도 속하지 않은 231명의 환자를 합하여 총 246명은 분석에서 제외하였다. 저호흡우세군은 다른 두 군에 비해 나이가 많았고(54.5세, $P<0.001$), 고지혈증(37.6%, $P<0.001$)과 심부전(15.5%, $P<0.001$), 관상동맥질환(20.9%, $P=0.005$)이 다른 두 군에 비하여 통계학적으로 의미 있게 높았다. 고혈압과 당뇨는 무호흡우세군과 저호흡우세군에서 RERA우세군에 비해 높았으며, 저호흡우세군에서 무호흡우세군보다 여성의 비율이 높았다.(표 2)

표 1. 단순코골이군, 비렘수면우세군, 렘수면우세군간의 임상적 특징

	단순코골이군 (n=181)	비렘수면우세군 (n=147)	렘수면우세군 (n=158)	P 값
나이, 세	45.7±17.6 ^a	50.7±16.3 ^b	51.5±15.0 ^b	0.002
남성, 명 (%)	125(69.1) ^a	129(87.8) ^b	107(67.7) ^a	<0.001
키, m	1.67±0.1 ^a	1.69±0.1 ^b	1.66±0.1 ^a	0.006
체중, kg	68.2±12.0 ^a	72.8±12.5 ^b	72.0±14.5 ^b	0.004
체질량지수, kg/m ²	24.6±3.7 ^a	25.4±3.3 ^b	25.9±4.0 ^b	0.003
목둘레, cm	36.3±3.8	36.8±3.9	37.2±6.3	0.317
흡연력				
비흡연, 명 (%)	123(71.1) ^b	56(40.3) ^a	95(64.2) ^b	<0.001
이전흡연, 명 (%)	37(21.4) ^a	55(39.6) ^b	38(25.7) ^a	0.001
현재흡연, 명 (%)	13(7.5) ^a	28(20.1) ^b	15(10.1) ^a	0.002
흡연량, 갑년	5.8±11.4 ^a	16.9±22.8 ^b	8.7±14.7 ^a	<0.001
동반 질환				
고혈압, 명 (%)	54(31.2) ^a	60(43.2) ^b	76(50.0) ^b	0.002
당뇨, 명 (%)	18(10.4) ^a	27(19.3) ^b	31(20.9) ^b	0.023
고지혈증, 명 (%)	24(13.9) ^a	30(21.6) ^b	47(31.8) ^b	0.001
심부전, 명 (%)	6(3.5)	11(7.9)	13(8.8)	0.116
관상동맥질환, 명 (%)	13(7.5)	22(15.7)	16(10.8)	0.710
뇌혈관질환, 명 (%)	7(4.0)	12(8.6)	13(8.7)	0.169
수면다원검사 데이터				
AHI	1.90±1.64 ^a	27.6±20.8 ^b	15.1±9.3 ^b	<0.001
RDI	13.4±9.6 ^a	41.4±22.9 ^b	27.8±13.4 ^b	<0.001
무호흡지수	0.6±0.9 ^a	15.1±15.8 ^b	6.8±7.4 ^b	<0.001
저호흡지수	1.3±1.2 ^a	12.4±13.2 ^b	8.3±6.3 ^b	<0.001
RERA지수	10.2±6.1 ^b	8.7±5.9 ^a	10.3±6.0 ^b	0.032

AHI, apnea hypopnea index; RDI, respiratory disturbance index; RERA, respiratory-effort related arousal

표 2. 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군간의 임상적 특징

	무호흡우세군 (n=220)	저호흡우세군 (n=119)	RERA우세군 (n=275)	P값
나이, 세	48.5±12.6 ^a	54.5±14.9 ^b	46.3±15.8 ^a	<0.001
남성, 명 (%)	203(92.3) ^b	73(61.3) ^a	196(71.3) ^a	<0.001
키, m	1.69±0.1 ^b	1.65±0.1 ^a	1.67±0.1 ^a	<0.001
체중, kg	79.2±13.6 ^b	75.2±15.3 ^b	68.8±11.6 ^a	<0.001
체질량지수, kg/m ²	27.7±4.1 ^b	27.7±4.9 ^b	24.6±3.6 ^a	<0.001
목둘레, cm	38.1±4.9 ^b	36.9±3.9 ^a	36.7±5.4 ^a	0.019
흡연력				
비흡연, 명 (%)	91(44.0) ^a	66(60.0) ^b	171(63.8) ^b	<0.001
이전흡연, 명 (%)	69(33.3) ^b	29(26.4) ^a	69(25.7) ^a	0.164
현재흡연, 명 (%)	47(22.7) ^b	15(13.6) ^a	28(10.4) ^a	0.001
흡연량, 갑년	14.4±18.4 ^b	10.2±17.8 ^b	8.1±15.4 ^a	<0.001
동반 질환				
고혈압, 명 (%)	109(52.4) ^b	63(56.3) ^b	90(33.5) ^a	<0.001
당뇨, 명 (%)	46(22.3) ^b	25(22.7) ^b	26(9.7) ^a	<0.001
고지혈증, 명 (%)	51(24.8) ^a	41(37.6) ^b	41(15.3) ^a	<0.001
심부전, 명 (%)	10(4.9) ^a	17(15.5) ^b	9(3.4) ^a	<0.001
관상동맥질환, 명 (%)	24(11.7) ^a	23(20.9) ^b	24(9.0) ^a	0.005
뇌혈관질환, 명 (%)	14(6.8)	6(5.5)	8(3.0)	0.144
수면다원검사 데이터				
AHI	54.4±23.2 ^b	31.1±20.0 ^b	4.9±4.4 ^a	<0.001
RDI	60.4±22.0 ^b	38.3±20.4 ^b	17.9±9.2 ^a	<0.001
무호흡지수	44.4±21.9 ^b	6.6±7.0 ^a	1.7±2.5 ^a	<0.001
저호흡지수	10.0±8.3 ^a	24.5±15.7 ^b	3.2±3.3 ^a	<0.001
RERA지수	3.7±3.7 ^a	6.9±4.0 ^a	12.9±6.1 ^b	<0.001

AHI, apnea hypopnea index; RDI, respiratory disturbance index; RERA, respiratory-effort related arousal

2. 관상동맥질환과 심부전의 위험요인

수면무호흡증후군의 표현형에 따른 임상적인 특성에서 무호흡우세군보다 저호흡우세군에서 높은 유병률이 관찰된 관상동맥질환과 심부전의 위험요인을 알아보기 위하여 <분석 2>의 환자들을 대상으로 나이, 성별, 체질량지수, 목둘레, 흡연력(갑년), 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 무호흡지수, 저호흡지수, RERA지수 등의 변수들에 대해 단순회귀분석을 진행하였다. 나이, 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 등은 관상동맥질환과 심부전에 각각 통계학적으로 의미 있는 위험요인들로 확인되었다. 수면다원검사 데이터의 결과중에서는 저호흡지수가 관상동맥 질환과 심부전에 통계학적 유의한 위험요인으로 확인되었다.(표 3)

표 3. <분석 2> 환자군에서의 관상동맥질환 및 심부전의 위험요인에 대한 단변량분석

구 분	N = 614	관상동맥 질환		심부전	
		Odds ratio 95% 신뢰구간	P값	Odds ratio 95% 신뢰구간	P값
나이, 세	48.7±14.8	1.06(1.04-1.08)	<0.001	1.10(1.07-1.14)	<0.001
남성, 명(%)	472(76.9)	1.43(0.83-2.49)	0.199	2.49(1.25-4.97)	0.010
체질량지수, kg/m ²	26.3±4.3	1.10(1.04-1.16)	0.001	1.10(1.03-1.18)	0.008
목둘레, cm	37.2±5.0	1.04(0.99-1.09)	0.093	1.02(0.95-1.10)	0.538
흡연력, 갑년	10.8±17.2	1.02(1.01-1.03)	0.002	1.00(0.98-1.02)	0.866
고혈압, 명(%)	262(42.7)	8.84(4.54-17.23)	<0.001	11.59(4.04-33.22)	<0.001
고지혈증, 명(%)	133(21.7)	23.30(12.37-43.90)	<0.001	14.70(6.51-33.18)	<0.001
당뇨병, 명(%)	97(15.8)	4.95(2.89-8.46)	<0.001	6.01(3.00-12.06)	<0.001
무호흡지수	18.0±24.0	1.00(0.99-1.01)	0.994	0.99(0.98-1.01)	0.418
저호흡지수	9.8±11.8	1.03(1.01-1.05)	0.002	1.03(1.01-1.05)	0.006
RERA지수	8.44±6.5	0.98(0.94-1.02)	0.264	0.91(0.84-0.97)	0.005

RERA, respiratory-effort related arousal

3. 저호흡지수의 중증도에 따른 관상동맥질환 및 심부전과의 관련성

저호흡지수가 관상동맥질환과 심부전에 대하여 각각 독립적인 관련성이 있는지 알아보기 위해 저호흡지수를 5미만, 5~14.9, 15~29.9, 30이상의 네 군으로 중증도에 따라 나누고 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. <분석 1>대상 환자는 수면호흡장애가 의심되어 수면다원검사를 시행한 성인환자 860명을 대상이었고 <분석 2>대상 환자는 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군을 합친 614명이 대상이었다.

가. 관상동맥질환의 위험도(표 4)

수면호흡장애가 의심되어 수면다원검사를 시행한 성인 환자에서 저호흡지수가 15이상인 군은 5미만인 군에 비하여 관상동맥질환의 위험도가 2.08배 높았으며, 저호흡지수가 30이상인 군에서는 3.27배 높았다. 이는 나이, 성별, 흡연력(갑년)으로 보정하였을 때에도 위험도는 각각 1.90배, 3.17배로 여전히 의미 있게 높았다. 하지만 여기에 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 동반에 대한 변수까지 보정하였을 때에는 통계적인 유의성이 유지되지 않았다. 수면다원검사 데이터에 따라 표현형으로 구분한 대상 환자(무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군 환자)에서도 저호흡지수가 15이상인 군은 5미만인 군에 비하여 관상동맥질환의 위험도가 2.44배 높았으며, 저호흡지수가 30이상인 군에서는 3.79배 높았다. 나이, 성별, 흡연력(갑년)으로 보정하였을 때에도 각각의 위험도는 2.08배, 3.06배로 의미 있게 높았다. 마찬가지로 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 동반에 대한 변수까지 보정하였을 때에는 통계적인 유의성이 없었다.

표 4. 저호흡지수의 증증도에 따른 관상동맥질환의 위험도 예측을 위한 로지스틱 회귀분석 모형

저호흡지수	N	관상동맥질환 환자수 (%)	모델 1 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값	모델 2 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값	모델 3 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값
<분석 1>대상환자								
<5.0	324	33(10.2%)	1.00		1.00		1.00	
5.0-14.9	296	39(13.2%)	1.34(0.82-2.19)	0.247	1.24(0.75-2.06)	0.384	0.89(0.50-1.59)	0.688
15.0-29.9	157	30(19.1%)	2.08(1.22-3.56)	0.007	1.90(1.11-3.33)	0.024	1.27(0.67-2.40)	0.469
≥30.0	37	10(27.0%)	3.27(1.45-7.34)	0.004	3.17(1.35-7.44)	0.008	1.65(0.58-4.69)	0.344
<분석 2>대상환자								
<5.0	272	22(8.1%)	1.00		1.00		1.00	
5.0-14.9	177	23(13.0%)	1.70(0.92-3.15)	0.093	1.54(0.81-2.92)	0.407	0.92(0.44-1.94)	0.824
15.0-29.9	102	18(17.6%)	2.44(1.25-4.76)	0.009	2.08(1.04-4.17)	0.040	1.31(0.58-2.96)	0.516
≥30.0	32	8(25.0%)	3.79(1.52-9.42)	0.004	3.06(1.16-8.05)	0.023	1.31(0.40-4.27)	0.657

<분석 1>, 수면호흡장애가 의심되어 수면다원검사를 시행한 성인환자(n=860); <분석 2>, 무호흡우세군+저호흡우세군+RERA우세군(n=614);
모델 1, 저호흡지수; 모델 2, 저호흡지수, 나이, 성별, 흡연력(갑년); 모델 3, 저호흡지수, 나이, 성별, 흡연력(갑년), 체질량지수, 고혈압, 고지혈증,
당뇨병

표 5. 저호흡지수의 증증도에 따른 심부전의 위험도 예측을 위한 로지스틱 회귀분석 모형

저호흡지수	N	심부전 환자수 (%)	모델 1 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값	모델 2 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값	모델 3 Odds ratio (95% 신뢰구간)	P값
<분석 1>대상환자								
<5.0	324	15(4.6%)	1.00		1.00		1.00	
5.0-14.9	269	24(8.1%)	1.82(0.93-3.54)	0.078	1.77(0.89-3.42)	0.107	1.41(0.67-3.00)	0.370
15.0-29.9	157	8(5.1%)	1.11(0.46-2.67)	0.822	0.99(0.40-2.45)	0.983	0.52(0.19-1.43)	0.204
≥30.0	37	7(18.9%)	4.81(1.82-12.71)	0.002	4.82(1.66-13.99)	0.004	1.84(0.52-6.57)	0.347
<분석 2>대상환자								
<5.0	258	8(2.9%)	1.00		1.00		1.00	
5.0-14.9	171	17(9.6%)	3.51(1.48-8.31)	0.004	3.22(1.29-8.00)	0.012	2.39(0.86-6.60)	0.094
15.0-29.9	99	5(4.9%)	1.70(0.54-5.33)	0.362	1.42(0.44-4.61)	0.564	0.74(0.19-2.88)	0.668
≥30.0	31	6(18.8%)	7.62(2.45-23.64)	<0.001	5.29(1.48-18.88)	0.010	2.49(0.58-10.65)	0.219

<분석 1>, 수면호흡장애가 의심되어 수면다원검사를 시행한 성인환자(n=860); <분석 2>, 무호흡우세군+저호흡우세군+RERA우세군(n=614);
 모델 1, 저호흡지수; 모델 2, 저호흡지수, 나이, 성별, 흡연력(갑년); 모델 3, 저호흡지수, 나이, 성별, 흡연력(갑년), 체질량지수, 고혈압, 고지혈증,
 당뇨병

나. 심부전의 위험도(표 5)

수면호흡장애가 의심되어 수면다원검사를 시행한 성인 환자에서 심부전의 위험도는 저호흡지수가 30이상인 군에서 5미만인 군에 비하여 4.81배 높았으며, 나이, 성별, 흡연력(갑년)으로 보정하였을 때에도 4.82배로 의미 있게 높았다. 하지만 여기에 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 동반에 대한 변수까지 보정하였을 때에는 통계적인 유의성이 유지되지 않았다. 수면다원검사 데이터에 따라 표현형으로 구분한 대상 환자(무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군 환자)에서 저호흡지수가 5이상인 군은 5미만인 군에 비하여 심부전의 위험도가 3.51배 높았으며, 저호흡지수가 30이상인 군에서는 7.62배 높았다. 나이, 성별, 흡연력(갑년)으로 보정하였을 때에도 각각의 위험도는 3.22배, 5.29배로 의미 있게 높았다. 마찬가지로 체질량지수, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 동반에 대한 변수까지 보정하였을 때에는 통계적인 유의성이 유지되지 못하였다.

IV. 고 찰

본 연구는 수면무호흡증후군 환자를 수면다원검사 데이터 결과에 따른 표현형으로 크게 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군 등으로 나누어 심혈관계질환의 유병률과 위험요인을 분석하고자 진행한 연구로, 저호흡우세군에서 관상동맥질환과 심부전의 위험도가 무호흡우세군이나 RERA우세군보다 증가된 것을 확인한 첫 연구이다.

수면무호흡증후군은 주간 졸림, 인지기능장애, 불안정한 감정 등의 다양한 증상, 수면다원검사 데이터 결과의 양상, 병인, 질환의 경과, 세포 분자학적, 유전적 영향 등에 따라 다양하게 구분될 수 있는 표현형을 포함한 비균일한 질환군이다.⁷ 수면무호흡증후군에서 고혈압은 30~83%, 관상동맥질환은 38%~65%, 뇌혈관질환은 57~75%, 심부전은 12~55%, 부정맥은 20~55% 동반하며,¹¹ 심혈관계질환과 밀접한 관련이 있는 대사증후군에도 독립적으로 연관되어 있다.¹² 뿐만 아니라 기존의 관상동맥질환으로 관상동맥중재술을 진행한 환자에서 사망, 심근경색, 뇌경색, 혈관중재술의 재시행, 심부전 등이 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.¹³

본 연구는 수면다원검사 데이터 결과에 따라 수면무호흡증후군 환자들의 표현형을 구분하였는데, 이전에 시행된 연구들은 주로 비렘수면과 렘수면에 따른 구분으로 진행되었다. 비렘수면우세 환자군은 렘수면우세 환자군에 비해 일반적으로 무호흡저호흡지수가 높다.¹⁴ 반면, 렘수면우세 환자군은 전체 환자의 10~36%를 차지하며 비교적 젊은 여성과 경증의 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 여성에서 렘수면에서의 무호흡이 호발하는 기전 중에 하나로, 프로게스테론이 턱혀끝근의 근긴장도를 유지하여 상기도가 막히지 않도록 하는데 렘수면에서는 포르게스테론의 이러한 효과가 감소되어 무호흡의 빈도가 증가할 것이라는 가설이 제시된 바 있다.¹⁵ 본 연구에서도

비렘수면우세군(12.2%)에 비해 렘수면우세군(32.3%)에서 여성의 비율이 높았고 AHI는 낮게 관찰되었다. 그러나 렘수면우세군에서 심혈관계질환의 발생률이 높았다는 기존 연구⁹와 비교할 때, 본 연구에서는 두 군간 관상동맥질환이나 심부전 유병률의 통계적 차이는 관찰되지 않았다. 렘수면우세 수면호흡장애의 조작적 정의는 몇몇 연구에서 렘수면 중의 AHI가 비렘수면 중의 AHI의 두 배 이상인 경우로 정의한 바 있다.¹⁶ 또 다른 연구에서는 비렘수면 중의 AHI가 5미만이면서 최소 30분 동안의 렘수면에서 AHI가 5이상인 조건을 모두 만족할 때 렘수면우세 수면호흡장애로 정의하기도 하였다.⁸ 본 연구에서는 렘수면우세 수면호흡장애는 비렘수면 AHI가 5미만이면서 렘수면 중의 AHI가 비렘수면 중의 AHI의 두 배 이상인 경우로 정의하였고, 반대로 비렘수면우세 수면호흡장애는 렘수면 AHI가 5미만이면서 비렘수면 중의 AHI가 렘수면 중의 AHI의 두 배 이상인 경우로 정의하였다.

수면무호흡증후군의 심혈관계질환 및 뇌혈관질환에 미치는 영향을 확인한 연구들에서 대부분은 무호흡지수와 저호흡지수를 합친 AHI 값으로 중증도를 구분하여 분석하였다. AHI 값의 중증도가 올라감에 따라서 심혈관계질환의 발생률이 증가하는 것으로 알려져 있으며,¹⁷ AHI가 높을수록 허혈성 뇌혈관질환이 더 많이 발생하였다는 보고가 있다.¹⁸ 그러나 AHI를 구성하는 무호흡지수와 저호흡지수가 각각 우세한 군을 표현형으로 구분하여 심혈관계질환이나 뇌혈관질환과의 관련성을 확인한 연구는 문헌을 검토한 바로는 지금까지 없었다. 저자들은 수면다원검사의 데이터에 따라 표현형을 각각 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 구분하여 환자의 RDI 값에서 무호흡지수, 저호흡지수, RERA지수가 각각 50% 이상인 경우로 조작적 정의를 하였다. 수면무호흡증후군 환자들을 이러한 표현형으로 구분하여 심혈관계질환의 유병률과 위험요인을 분석하였고, 주된 결과로

관상동맥질환과 심부전의 위험요인에 무호흡지수보다는 저호흡지수가 중요하다는 것을 확인하였다.

무호흡과 비교하여 저호흡이 우세한 경우를 임상적인 의미와 관련하여 진행한 한 연구에서는, 체질량지수가 45이상인 초고도비만의 수면무호흡증후군 환자는 체질량지수가 35미만인 환자들과 비교하여 저호흡지수/무호흡지수의 비가 높은 것을 확인하였다.¹⁹ 또 다른 연구에서 주간졸림을 동반한 수면무호흡증후군 환자의 수면다원검사 데이터 결과에서 RDI중에서 저호흡이 차지하는 비율이 여성은 70%, 남성은 50%로 여성에서 의미 있게 높았다.²⁰ 따라서 체질량지수가 높거나 여성일 경우 무호흡보다 저호흡이 좀 더 우세할 수 있는데, 본 연구에서는 무호흡우세군과 저호흡우세군에서 체질량지수는 차이가 없었으나 여성의 비율은 무호흡우세군(7.7%)에 비하여 저호흡우세군(38.7%)에서 의미 있게 높았다.

본 연구에서는 수면무호흡증후군 환자를 수면다원검사의 데이터에 따른 구분으로 무호흡우세군, 저호흡우세군, RERA우세군으로 표현형을 나누었는데, 이러한 구분은 수면무호흡증후군의 병인기전과 관련이 있을 것으로 생각된다. 수면무호흡증후군의 병인기전에 따른 표현형의 구분은 (1)상기도 폐쇄압력 상승, (2)상기도 확장근육의 불충분한 반응, (3)각성억제의 저하, (4)호흡조절계의 과도한 민감성(high loop gain) 등이 있다.²¹ 이중 상기도의 해부학적 구조를 반영하는 상기도 폐쇄압력 상승을 제외한 나머지 세가지 비해부학적 병인기전과 관련된 환자는 전체 수면무호흡증후군 환자의 50%에 해당한다고 한다.²² 그리고 이 비해부학적 병인기전에 의한 경우는 동적폐쇄(dynamic obstruction)를, 해부학적 병인기전에 의한 경우는 정적폐쇄(static obstruction)를 유도하는데, 이들은 서로 구분되는 독립적인 기전임이 보고되었다.²³ 더욱이 중요한 것은 해부학적 병인기전인 상기도 폐쇄압력의 증가는 정적폐쇄로 주로 무호흡을 일으키게 되며, 비해부학적

병인기전으로 인한 동적폐쇄는 주로 저호흡을 일으킨다.²⁴ 따라서 무호흡과 저호흡은 각각 단순한 폐쇄정도의 차이로 인한 구분이 아니라 서로 다른 병인기전에 근거한 독립적인 임상양상으로 볼 수 있다.

수면무호흡증후군과 심혈관계질환의 관련성에 대한 특징적인 기전 중 하나가 간헐적 저산소증(intermittent hypoxia)이다. 환자에서 수면 중에 발생하는 시간당 5회에서 많게는 100회 이상의 수면호흡장애로 인하여 저산소증과 재산소화(reoxygenation)가 반복되는데, 이렇게 발생한 저산소증은 경동맥 화학수용체를 자극하여 교감신경을 활성화시키고 결국 이로 인한 혈압 상승이 발생하게 된다.²⁵ 환자들의 수면 중에 발생하는 간헐적 저산소증과 이로 인한 교감신경의 흥분이 낮 시간까지도 계속될 수 있게 하는 것은 기억효과(memory effect, plasticity)에 기인한다. 이러한 기억효과는 최근 연구에서 간헐적 저산소증에 의한 노출에 대하여 나타나는 특이적인 효과임이 보고되었다. 또한 저산소증에 의한 산화스트레스는 전신염증반응과 혈관내피세포의 기능부전을 초래하며 이것이 혈관의 죽상경화 변화를 유발하여 심근경색과 같은 허혈성심질환을 발생시킨다.^{26,27} 과도한 흉강내 압력의 상승은 심장이나 대동맥과 같은 대혈관의 벽에 기계적 스트레스를 가하게 되는데 이것이 부정맥의 원인으로 작용한다.²⁸ 수면무호흡증후군의 뇌혈관질환에 미치는 영향을 확인한 연구에서 중대뇌동맥의 혈류의 감소는 폐쇄성 무호흡이나 중추성 무호흡보다는 폐쇄성 저호흡으로 인한 산소포화도의 감소 정도와 지속시간과 관련이 있는 것을 확인하였다.²⁹ 폐쇄성 저호흡이 폐쇄성 무호흡보다 오히려 뇌혈류의 감소에 더 큰 영향을 준 것은 저호흡에서의 간헐적 저산소증이 무호흡에서보다 더 심한 것으로 설명될 수 있다.

본 연구의 제한점은 단일 기관의 수면검사실에서 검사를 받은 환자만을 대상으로 후향적인 단면연구 분석을 시행한 연구라는 점에서 충분하지 않은 환

자 수를 대상으로 진행한 점과 수면무호흡증후군의 심혈관계질환에 대한 영향을 원인과 결과관계로 해석할 수 없다는 점을 들 수 있다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구를 통해 수면무호흡증후군 환자들을 본 연구에서와 같이 수면다원검사 데이터 결과에 따른 표현형으로 구분하여 심혈관계 질환이나 뇌혈관질환의 발생을 추적하여 확인하고 위험요인과 함께 치료여부에 따른 예후를 분석하는 후속연구가 필요하겠다.

V. 결 론

수면무호흡증후군 환자를 무호흡, 저호흡, RERA가 각각 우세하게 증가된 경우를 표현형으로 구분하였을 때, 저호흡우세군은 무호흡우세군에 비하여 관상동맥질환과 심부전의 유병률이 의미 있게 높았으며, 저호흡지수가 증가할수록 관상동맥질환 및 심부전의 위험도를 높이는 것으로 확인되었다.

참 고 문 헌

1. Young T PM, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.pdf. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
2. Shin C. Epidemiology and Definition of Sleep Disordered Breathing. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2009;66.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013;177:1006-14.
4. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1108-13.
5. Stoohs R. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. J. Apply. Physiol 1992;72:583-9.
6. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2016;375:919-31.
7. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. Sleep Med Rev 2017;35:113-23.
8. Mokhlesi B, Punjabi NM. "REM-related" obstructive sleep apnea: an epiphenomenon or a clinically important entity? Sleep 2012;35:5-7.
9. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:653-60.
10. C I, S A-I, Chesson AL J, SF Q. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
11. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et

- al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841-58.
12. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1101-11.
13. Wang X, Fan JY, Zhang Y, Nie SP, Wei YX. Association of obstructive sleep apnea with cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0621.
14. Liu Y, Su C, Liu R, Lei G, Zhang W, Yang T, et al. NREM-AHI greater than REM-AHI versus REM-AHI greater than NREM-AHI in patients with obstructive sleep apnea: clinical and polysomnographic features. *Sleep Breath* 2011;15:463-70.
15. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008;134:1156-61.
16. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005;128:3350-7.
17. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001599.
18. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-77.
19. Mathew R, Castriotta RJ. High hypopnea/apnea ratio (HAR) in extreme obesity. *J Clin Sleep Med* 2014;10:391-6.
20. Rowley JA, Zhou XS, Diamond MP, Badr MS. The determinants of the apnea threshold during NREM sleep in normal subjects. *Sleep* 2006;29:95-103.
21. Bosi M, De Vito A, Kotecha B, Viglietta L, Braghiroli A, Steier J, et al. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath* 2018.
22. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic

- causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996-1004.
23. Farre R, Rigau J, Montserrat JM, Buscemi L, Ballester E, Navajas D. Static and dynamic upper airway obstruction in sleep apnea: role of the breathing gas properties. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:659-63.
 24. M J, Farré R, Navajas D. New technologies to detect static and dynamic upper airway obstruction during sleep. *Sleep and Breathing* 2001;5:193-206.
 25. Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea: Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep Med Clin* 2016;11:273-86.
 26. Peng Y-J, Prabhakar NR. Reactive oxygen species in the plasticity of respiratory behavior elicited by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2003;94:2342-9.
 27. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015;147:266-74.
 28. Clarenbach CF, Camen G, Sievi NA, Wyss C, Stradling JR, Kohler M. Effect of simulated obstructive hypopnea and apnea on thoracic aortic wall transmural pressures. *J Appl Physiol* (1985) 2013;115:613-7.
 29. Leslie WD, Wali S, Kryger M. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1999;30:188-90.

Abstract

Prevalence and risk factors of cardiovascular disease according to phenotype in obstructive sleep apnea syndrome

Sun-Min Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sang-Ha Kim)

Background Sleep disordered breathing is a group of diseases including simple snoring, upper respiratory resistance syndrome, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, and respiratory abnormalities caused by increased resistance of upper respiratory tract during sleep. Obstructive sleep apnea includes repetitive sleep apnea, apnea due to complete occlusion of the upper respiratory tract, hypopnea due to partial occlusion, and respiratory-effort related arousal (RERA). Hypoxia due to sleep apnea syndrome is known to be related to cardiovascular disease. Sleep apnea syndrome is a heterogeneous disease. In this study, we tried to identify the prevalence and risk factors of

cardiovascular disease by dividing into apnea-dominant, hypopnea-dominant, and RERA-dominant phenotype of sleep disordered breathing.

Methods From November 1, 2008 to February 28, 2018, all of the patients who underwent an overnight polysomnography at the Wonju Severance Christian Hospital Respiratory Center were enrolled in this study. The subjects were divided into two groups according to their sleep stages: non-REM dominant group and REM dominant group, and phenotypic apnea dominant group, hypopnea dominant group and RERA dominant group. The results of polysomnography, clinical characteristics, sleep related questionnaires and electronic medical records were reviewed.

Results A total of 860 patients were classified into simple snoring group, non-REM dominant group, and REM dominant group: 181 in simple snoring group, 147 in non-REM dominant group and 158 in REM dominant group. Compared with simple snoring group, the age of non-REM dominant group and REM dominant group were higher ($P=0.002$) and body mass index (BMI) was higher ($P=0.003$). The male ratio was the highest (89.8%) in non-REM group ($P<0.001$). Of the 860 patients, 220 were in apnea dominant group, 119 in hypopnea dominant group, and 275 in RERA dominant group. In hypopnea dominant group, age (54.5 ± 14.9 , $P<0.001$), hyperlipidemia (37.6%, $P<0.001$)

and coronary artery disease (20.9%, $P=0.005$) were statistically significant.

Hypertension and diabetes did not differ between apnea dominant group and hypopnea dominant group. Female percentage was statistically significantly higher in hypopnea dominant group than in apnea dominant group.

In a simple regression analysis to determine the risk factors for coronary artery disease and heart failure, as we know, age, BMI, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes were significant. Specifically, hypopnea index was a significant risk factor for coronary artery disease and heart failure. In the logistic regression analysis in which the hypopnea index was classified according to severity, the hypopnea index showed an increase in the odds ratio for coronary artery disease and heart failure when the age, sex, and smoking- packyear were adjusted. However, no statistically significant odds ratio was observed when adjusting hypertension, diabetes, or hyperlipidemia.

Conclusions Patients with sleep apnea syndrome were classified as having a predominant increase in apnea, hypopnea, and RERA. The prevalence of coronary artery disease and heart failure was significantly higher in hypopnea dominant group.

Key words : Sleep apnea syndrome, Phenotype, Hypopnea, Coronary artery disease,

Heart failure