

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈중 Atrial Natriuretic Peptide 농도 변화*

문화식** · 최영미** · 송정섭** · 박성학**

The Changes of Plasma Atrial Natriuretic Peptide Concentrations During Waking and Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

Hwa Sik Moon, M.D.,** Young Mee Choi, M.D.,**

Jeong Sup Song, M.D.,** Sung Hak Park, M.D.**

— ABSTRACT —

Objectives : Patients with obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) often complain of nocturnal enuresis. There are a few reports that OSAS patients have altered renal function, and there are some evidences that the increased release of atrial natriuretic peptide(ANP) may be involved in the pathogenesis of nocturnal urinary symptoms of OSAS patients. In this study, we measured plasma ANP concentrations during waking and sleep in OSAS patients and normal controls to investigate whether there were differences of ANP concentrations between OSAS patients and normal subjects.

Methods : 27 patients with OSAS and 10 normal subjects were studied. All subjects underwent a full-night polysomnographic study. Venous blood samples were separately drawn during waking and sleep. Plasma ANP concentrations were measured using radioimmunoassay.

Results : In OSAS patients, ANP concentrations during sleep(122.9 ± 29.9 pg/ml) were significantly higher than ANP concentrations during waking(60.2 ± 5.8 pg/ml)($p < 0.05$). However, in normal subjects, there was no significant difference between ANP concentrations during waking(59.2 ± 5.7 pg/ml) and sleep(69.6 ± 3.0 pg/ml)($p > 0.05$).

There was no significant difference of ANP concentrations during waking between OSAS patients(60.2 ± 5.8 pg/ml) and normal controls(59.2 ± 5.7 pg/ml)($p > 0.05$), and also there was no significant difference during sleep between OSAS patients(122.9 ± 29.9 pg/ml) and normal subjects(69.6 ± 3.0 pg/ml)($p > 0.05$).

Plasma ANP concentrations during sleep showed significant positive correlations with apnea index($r = 0.3846$, $p < 0.05$) and respiratory disturbance index($r = 0.3939$, $p < 0.05$) in OSAS patients.

Conclusion : These data suggest that, in OSAS patients, plasma ANP concentrations during sleep are significantly higher than plasma ANP concentrations during waking, and there is a positive corre-

*본 연구는 1994년도 가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 임상의학연구비의 보조로 이루어졌음.

**가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

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

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈중 Atrial Natriuretic Peptide 농도 변화
lation between the plasma ANP concentration during sleep and the severity of sleep apnea.

KEY WORDS : Obstructive Sleep Apnea Syndrome · Atrial Natriuretic Peptide(ANP).

Sleep Medicine and Psychophysiology 2(2) : 156-164, 1995

서 론

정상 수면중에는 뇨량과 나트륨 노배설(natriuresis)이 각성시에 비해 감소하는 것으로 알려져 있다. 따라서 정상 성인에서는 야뇨증(nocturnal enuresis)이 발생하지 않으며 소변 때문에 자다가 깨어나는 일 없이 밤새 편안한 수면을 유지할 수 있는 것이다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome) 환자들 중에는 야간빈뇨(nocturia)로 인해 지속적인 수면을 유지하지 못하고 자다가 자주 깨어나게 된다고 호소하는 경우를 흔히 접할 수 있다. Warley 등(1)은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자와 정상인의 신기능을 비교 관찰한 결과 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 각성시보다 수면중에 오히려 야간 이뇨(nocturnal diuresis)와 나트륨 노배설이 증가한다는 사실을 알게 되었다. 그 후 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들에서 신기능의 변화와 관련된 많은 연구가 있었으나 이러한 변화가 발생하는 기전은 명확히 밝혀지지 않은 실정이다.

최근에 혈중 atrial natriuretic peptide(이하 ANP로 약함)가 관여할 것이라는 가설이 대두되면서 이와 관련된 많은 연구가 있었다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자는 정상인과 비교하여 혈중 ANP 농도의 유의한 차이가 없다는 연구보고가 있는 반면, 정상인에 비해 ANP 농도가 증가하고 이러한 ANP 농도의 증가가 신기능의 변화뿐만 아니라 혈압의 변화에도 관여한다는 보고가 있어 이에 대한 연구 결과들은 매우 다양한 실정이다(2~7). 이에 저자들은 수면다원검사(polysomnography)를 실시하여 확진한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자와 정상대조군을 대상으로 각성시와 수면중의 혈중 ANP 농도를 측정하여 비교 함으로서, 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들이 정상인과 비교하여 혈중 ANP 농도의 차이가 있는지 여부와 이들에게서 수면중에는 각성시와 비교하여 혈중 ANP 농도의 변화가 있는지 여부를 관찰하고자 하였다. 또한 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들의 연령, 비

만도, 혈압등의 임상양상 및 수면다원검사의 각 지표들과 혈중 ANP 농도 변화와의 상호 관련성 여부를 알고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

수면장애 클리닉에서 실시한 수면 설문지 검사(sleep questionnaires)에서 코골음, 수면중 타인에 의해 발견된 무호흡, 주간의 심한 졸림, 만성 피로감등의 증상을 호소하고 수면다원검사를 실시하여 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 확진된 환자 27명을 환자군으로 하였고, 심폐기능이 정상이고 수면장애의 임상 증상이 없을 뿐만 아니라 수면다원검사상에서 정상소견을 보인 정상인 10명을 대조군으로 하였다.

2. 연구방법

모든 대상은 평소 본인이 하던 식사를 그대로 하였고 염분이나 수분 섭취를 제한하지 않았으며 수면다원검사를 실시하기 최소 3일전부터 수면에 영향을 미칠 수 있는 모든 약제를 복용하지 않도록 하였고 고혈압 환자의 경우에는 항고혈압제의 투여를 중지하도록 지시하였다. 모든 대상이 수면다원검사실에 도착하면 검사용 침대에서 최소 1시간이상 앙와위 상태로 안정시킨 후 각성상태에서 말초정맥혈을 채혈하여 이를 각성시의 혈중 ANP 농도 측정에 사용하였으며 체혈은 저녁 9시와 10시 사이에 실시하였다. 수면다원검사 전에 수면 설문지 검사와 신체계측을 실시하였고 혈압을 측정하였다. 수면다원검사는 문화식 등(8) 이 기술한 것과 동일한 방법으로 하루 밤 전체수면기간(total sleep period) 동안 실시하였으며 검사시간은 최소 6시간 이상이였다.

수면다원검사를 시작하기전에 헤파린(heparin 2, 500IU)을 혼합한 생리식염수 500ml를 환자의 말초정맥에 연결하여 수면중 말초정맥혈 채혈시까지 점적주입함으로써 체혈에 의한 환자의 각성을 방지하고자 노

력하였다. 수면다원검사를 시작한 후 수면상태에서 무호흡이 빈번하게 나타나거나 수면을 시작하여 최소 2시간이 경과한 후에 다시 말초정맥혈을 채혈하여 이를 수면중의 혈중 ANP 측정에 이용하였으며 채혈은 새벽 2시와 3시 사이에 실시하였다. 채혈한 혈액은 EDTA 항응고제가 처리된 용기에 담아 즉시 원심분리한 후 혈장을 모아 ANP 측정시 까지 -70°C 실험실 냉장고에 보관하였다. 수면다원검사의 수면단계 분석은 Rechtschaffen과 Kales(9)의 판독기준에 따라 실시하였고 무호흡(apnea)은 호흡이 10초이상 정지되는 경우로 정의하였으며, 저호흡(hypopnea)은 호흡이 50% 이상 감소된 상태가 10초이상 지속되고 동맥혈 산소포화도가 기저치와 비교하여 4% 이상 감소하는 경우로 각각 정의하였다(10, 11). 무호흡지수(apnea index, AI)와 저호흡지수(hypopnea index)는 각각 전체 수면시간(total sleep time)중 나타난 무호흡 혹은 저호흡 횟수 전부를 전체 수면시간(hour)으로 나누어 산출하였고, 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI)는 무호흡지수와 저호흡지수를 합한 값으로 계산하였다. 수면시 산소탈포화정도(degree of oxygen desaturation, DOD, %)는 각성시 산소포화도와 수면시 최저산소포화도(SaO_2 nadir, %)와의 차이를 각성시 산소포화도에 대한 백분율로 표시하였다. 수면다원검사 기록의 판독에서 무호흡지수가 5 이상인 경우를 수면 무호흡증후군으로 진단하였으며 우세한 무호흡의 형태에 따라 폐쇄성, 중추성 혹은 혼합형으로 구분하였고 폐쇄성 수면 무호흡증후군만을 연구대상에 포함시켰다. 혈장 ANP 측정은 Radioimmunoassay(Ewon reference lab., Seoul, Korea) 방법에 의해 실시 하였다.

3. 자료분석

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 연령, 비만도(body mass index, Kg/m^2), 혈압, 수면다원검사의 각 지표 및 혈장 ANP 농도 사이의 연관성을 Pearson's correlation coefficient로 검증하였다. 환자군과 정상 대조군 각각에서 수면전과 수면중 혈장 ANP 농도를 paired Student's t test로 비교 분석하였으며, 수면전 ANP 농도와 수면중 ANP 농도 각각에서 환자군과 대조군간의 비교를 unpaired Student's t test로 검증하였고 P-value 0.05 이하를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상양상과 수면다원검사조건

폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 진단된 환자군은 27명으로 남자 25명 여자 2명이었고 평균 연령은 46.3 ± 13.4 세 였다. 정상 대조군은 10명으로 남자 6명 여자 4명이었으며 평균 연령은 39.3 ± 10.9 세 였다. 평균 비만도(body mass index, BMI, Kg/m^2)는 환자군이 27.4 ± 2.6 대조군이 24.9 ± 5.0 으로 환자군에서 비만한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 수축기 혈압은 환자군에서 $127 \pm 17.7\text{mmHg}$ 대조군에서 $121 \pm 14.5\text{mmHg}$ 로 유의한 차이가 없었으며 이완기 혈압도 환자군에서 $85.7 \pm 10.9\text{mmHg}$ 대조군에서 $79 \pm 9.9\text{mmHg}$ 로 유의한 차이가 없었다. 환자군에서 평균 무호흡지수(apnea index, AI)는 33.5 ± 18.9 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI)는 37.4 ± 19.2 수면중 동맥혈 최저 산소포화도(SaO_2 nadir, %)는 75.9 ± 7.4 수면중 산소탈포화정도(DOD, %)는 22.4 ± 7.4 로 대조군과 비교하여 각각 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$)(Table 1).

2. 혈장 ANP 농도의 비교

수면전 혈장 ANP 농도는 환자군에서 $60.2 \pm 5.8\text{pg/ml}$ (Mean \pm SEM, SEM = standard error of the mean) 대조군에서 $59.2 \pm 6.3\text{pg/ml}$ (Mean \pm SEM)였고, 수면중 혈장 ANP 농도는 환자군에서 $122.9 \pm 29.6\text{pg/ml}$ (Mean \pm SEM) 대조군에서 $69.6 \pm 2.9\text{pg/ml}$ (Mean \pm SEM)였다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군에서는 수면전에 비해 수면중 ANP 농도가 통계적으로 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 대조군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 수면전 혈장 ANP 농도는 환자군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 수면중 혈장 ANP 농도 역시 두 군사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

3. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 연령, 비만도, 혈압, 수면다원검사의 각 지표 및 혈장 ANP 농도와의 상관관계

Table 2에서 보는 바와 같이 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 수면전 혈장 ANP 농도는 다른 지표들과

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈중 Atrial Natriuretic Peptide 농도 변화

Table 1. Comparison of anthropometric and polysomnographic data between OSAS and control groups^a

	OSAS group	Control group	p value
Sex	male : female = 25 : 2	male : female = 6 : 4	-
Age(yr)	46.3 ± 13.4	39.3 ± 10.9	NS
BMI	27.4 ± 2.6	24.9 ± 5.0	NS
BP-s)	127 ± 17.7	121 ± 14.5	NS
BP-d	85.7 ± 10.9	79 ± 9.9	NS
RDI	37.4 ± 19.2	0.7 ± 0.6	< 0.01
AI	33.5 ± 18.9	0.5 ± 0.5	< 0.01
SaO ₂ nadir(%)	75.9 ± 7.4	91.2 ± 3.7	< 0.01
DOD(%)	22.4 ± 7.4	7.7 ± 3.7	< 0.01

Definition of abbreviations : OSAS(Obstructive Sleep Apnea Syndrome), BMI(body mass index, Kg/m²), BP-s(systolic arterial blood pressure, mmHg), BP-d(diastolic arterial blood pressure, mmHg), AI(apnea index, n/hr), RDI(respiratory disturbance index, n/hr), SaO₂nadir(arterial oxygen saturation nadir), DOD(degree of oxygen desaturation, arterial, %).

^a Values are mean ± SD

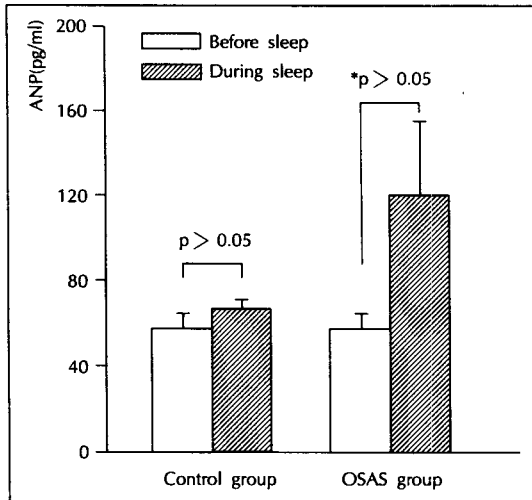


Fig. 1. Comparison of plasma ANP concentrations between before and during sleep within each control and OSAS group.

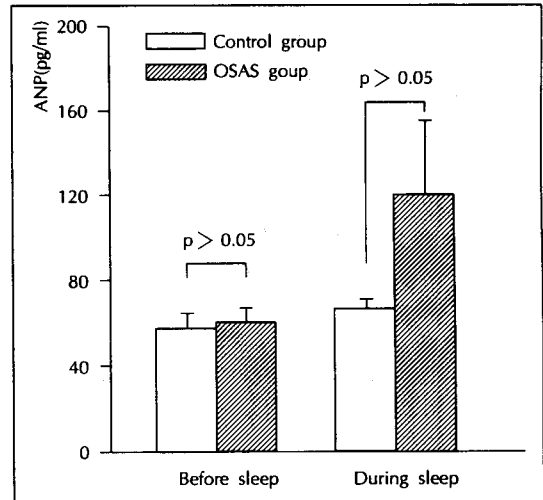


Fig. 2. Comparison of plasma ANP concentrations between control and OSAS groups before and during sleep.

유의한 상관관계가 없었으나, 수면중 혈장 ANP 농도는 무호흡지수 및 호흡장애지수와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였으며($p < 0.05$) 그의 다른 지표들은 수면중 혈장 ANP 농도와 유의한 상관관계를 나타내지 않았다 (Fig. 3).

고 찰

여러가지 수면과 관련된 호흡장애 중에서 가장 대표적인 것이 수면 무호흡증후군이며 전체 성인 남자의 1% 이상, 중년 남자의 약 9%, 중년 여자의 4% 정도에서 발생

하는 비교적 발병빈도가 높은 질환으로(12, 13) 이들중 대부분을 폐쇄성 수면 무호흡증후군이 차지하고 있다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 야뇨증(nocturnal enuresis)을 자주 호소하며 전신 고혈압을 동반하는 빈도가 일반 성인 인구나 비교하여 현저히 높고(14, 15), 1988년 Warley 등(1)은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 야간 수면중에 뇨량과 나트륨 뇨배설이 비정상적으로 증가하는 신기능의 변화를 보고한 바 있다. 또한 Krieger 등(16)은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 수면중에 뇨의 cyclic guanosine-3'5'-monophosphate (cGMP) 배설이 증가하는 것을 관찰하였으며 cGMP는

Table 2. Correlations of age, BMI, blood pressure, polysomnographic data and plasma ANP concentrations in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

	Age	BMI	AI	RDI	BP-s	BP-d	SaO ₂ nadir	DOD	ANP before sleep	ANP during sleep
Age	.	-0.376	-0.519**	-0.420*	0.308	0.101	0.262	-0.292	0.023	-0.292
BMI	-0.376	.	0.244	0.247	0.066	0.210	-0.149	0.133	-0.041	0.291
AI	-0.519**	0.244	.	0.973 ^s	-0.182	-0.114	-0.417*	0.397*	0.131	0.384*
RDI	-0.420*	0.247	0.973 ^s	.	-0.123	-0.125	-0.401*	0.375	0.164	0.403*
BP-s	0.308	0.066	-0.182	-0.123	.	0.782 ^s	-0.075	0.040	0.368	0.119
BP-d	0.101	0.210	-0.114	-0.125	0.782 ^s	.	-0.089	0.096	0.080	-0.007
SaO ₂ nadir	0.262	-0.149	-0.417*	-0.401*	-0.075	-0.089	.	-0.990 ^s	-0.028	-0.157
DOD	-0.292	0.133	0.397*	0.375	0.040	0.096	-0.990 ^s	.	-0.035	0.097
ANP before sleep	0.023	-0.041	0.131	0.164	0.368	0.080	-0.028	-0.035	.	0.434*
ANP during sleep	-0.292	0.291	0.384*	0.403*	0.119	-0.007	-0.157	0.097	0.434*	.

Definition of abbreviations : BMI(body mass index, Kg/m²), AI(apnea index, n/hr), RDI(respiratory disturbance index, n/hr), BP-s(systolic arterial blood pressure, mmHg), BP-d(diastolic arterial blood pressure, mmHg), SaO₂nadir(oxygen saturation nadir), DOD(degree of oxygen desaturation, arterial, %), ANP(Atrial Natriuretic Peptide, pg/ml)

*p < 0.05 **p < 0.01 ^s p < 0.001

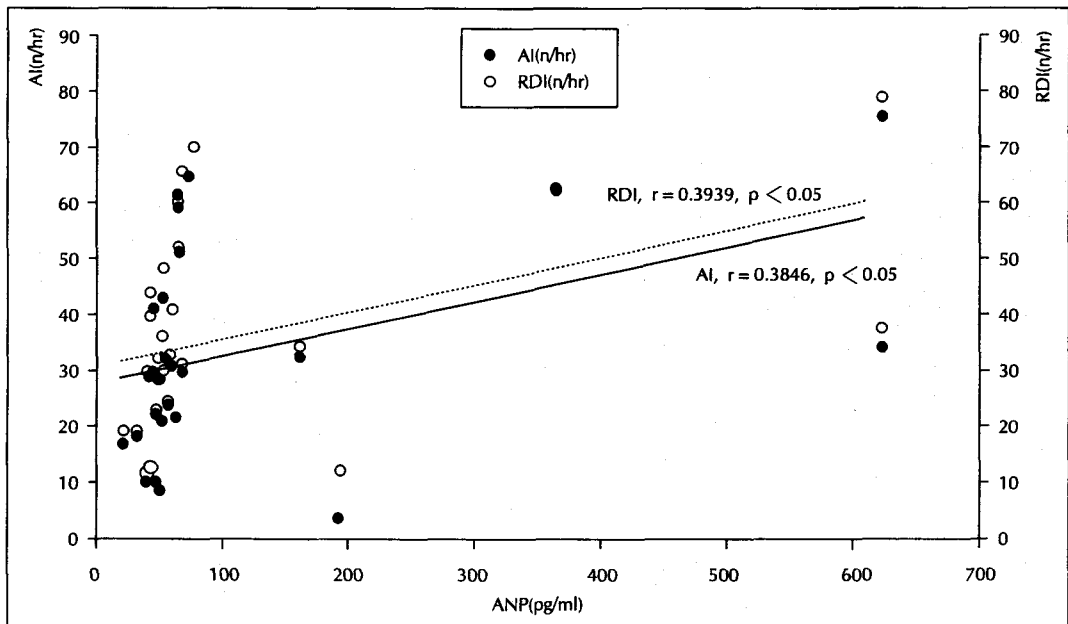


Fig. 3. Correlations of AI or RDI and plasma ANP concentration during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

ANP 작용의 이차전령(second messenger)이므로 이들 환자에서 관찰되는 야간 나트륨 노배설(nocturnal natriuresis)의 증가는 ANP에 의한 cGMP 생성 증가에 기인한다고 설명하였다. ANP는 사구체 여과(glomerular filtration)를 증가시켜 나트륨 노배설과 이뇨를 촉진시키고, renin 농도를 감소시키거나 혈관에 직접적으로 작용하여 혈관저항을 감소시켜 혈압을 조절함으로써 신장 및

심혈관계 항상성(renal and cardiovascular homeostasis)에 관여하는 것으로 알려져 있다(17~20). ANP는 심방의 근세포(atrial myocyte)에서 분비되며 혈관내 용적(intravascular volume)과 우심방압이 상승하면 증가한다. ANP 농도의 일교차(daily variation)에 대한 연구 결과는 보고자에 따라 큰 차이가 있으며 정상인에서 ANP 농도는 새벽 3시에 최저치를 보이고 저녁 9시에 최

고치에 달하며 수면 무호흡증후군 환자에서는 이러한 일교차가 없어진다고 하였다(21). 그러나 이와는 반대로 정상인에서는 낮과 밤 사이에 혈장 및 소변의 ANP 농도에는 차이가 없으나 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면중에 각성시보다 ANP 농도가 증가한다는 보고도 있다(22).

ANP는 반감기가 2~3분으로 매우 짧으며(23), Dietz 등(24)과 Singer 등(25)의 보고에 의하면 말초정맥의 ANP 농도는 폐동맥과 비교하여 절반 정도밖에 되지 않는다고 한다. 저자들의 실험에서는 말초 정맥혈의 ANP 농도를 측정하였으며 ANP의 짧은 반감기를 감안하여 채혈 즉시 혈장을 분리한 후 ANP 측정시 까지 -70°C 실험실 냉장고에 보관하였다.

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 흔히 동반되는 것으로 알려진 수면중 뇨량의 증가와 나트륨 뇨배설의 증가가 ANP 이외의 다른 요인에 기인한다면 증가된 이뇨와 나트륨 뇨배설을 억제하기 위해 이들 환자에서는 수면중에 오히려 ANP 분비가 감소할 가능성을 추측할 수 있다. 본 연구에서 저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면전 각성시 보다 수면중에 ANP 농도가 유의하게 증가하지만 정상 대조군에서는 이러한 차이를 관찰할 수 없었다. 따라서 이들 환자에서는 정상인과는 달리 수면중에 ANP 분비가 증가되며, 이러한 ANP의 분비 증가는 수면중의 이뇨와 나트륨 뇨배설에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되었다.

수면 무호흡증후군 환자에서 ANP가 증가하는 원인을 설명하는 가장 대표적인 것이 우심방 팽창이며(23), 우심방 팽창은 흉강내 아대기압(intrathoracic subatmospheric pressure)의 증가에 기인한다(26, 27). 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 지속기도양압(continuous positive airway pressure : CPAP) 치료를 적용시키면 증가되었던 혈장내 ANP 농도가 정상으로 회복되고 신기능이 호전되는 현상이 이를 뒷받침 한다(2, 4~6, 21, 26). 또한 이들 환자에서는 수면중에 저산소혈증이 발생하여 폐동맥압이 상승하게 되고 이 결과 우심방압이 높아져 ANP 농도가 증가한다는 보고가 있으나(26, 28, 29), 이들 환자에게 산소치료를 실시하여도 ANP 분비에는 변화가 없다는 상반되는 보고도 있다(7).

저자들의 본 연구에서 동맥혈 최저산소포화도와 수면중 ANP 농도와는 유의한 상관관계가 없었던 반면 무호

흡지수 및 호흡장애지수와는 유의한 상관관계가 있었던 것으로 미루어 흉강내 아대기압 변동(subatmospheric intrathoracic pressure swing)이 ANP 분비에 중요한 영향을 미친 것으로 생각되며 앞으로의 실험에서 흉강내 압의 감시를 동시에 실시한다면 좀더 명확한 설명이 가능할 것으로 추측된다. 수면다원검사에서 나타난 동맥혈 최저산소포화도가 이들 환자의 급성 저산소 상태(acute hypoxic state)를 명확히 반영한다고 볼 수 없으므로 수면중 저산소혈증과 ANP 농도 변화가 전혀 무관하다고 단정할 수는 없을 것으로 생각되며 이를 규명하기 위해서는 직접 폐동맥압의 감시와 더불어 폐동맥내 산소포화도 및 ANP 농도를 비교 관찰하는 실험적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 수면중 반복적인 저산소증과 각성반응으로 교감신경계 활성화(sym pathetic activity)의 증가와 내분비 기능의 변화가 올 수 있고, 교감신경계 활성화가 증가하면 ANP 분비가 많아진다는 보고가 있으며(30), 폐동맥압 상승시에도 분비가 증가하고 ANP를 실험적으로 투여하는 경우 전신 동맥압이 일시적으로 떨어진다는 보고가 있다(28, 31, 32). 본태성 고혈압 환자에서 ANP 농도 변화에 대한 연구 결과들은 매우 다양하여 정상인과 차이가 없다는 보고가 있는 반면 정상인보다 증가한다는 보고도 있어 ANP와 본태성 고혈압과의 관계는 현재까지 명확하지 않은 실정이다(33, 34).

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서는 전신 고혈압의 발생빈도가 정상인과 비교하여 현저히 높은 것으로 알려져 있으나 이들 환자에서 관찰되는 수면중 호흡장애의 정도 즉 무호흡지수(AI) 혹은 호흡장애지수(RDI)와 전신 혈압 특히 각성시 전신 혈압과의 상관관계에 관한 연구자료는 매우 부족한 실정이다. 한 연구 보고에서는 무호흡지수가 100 이상인 환자들에서는 평균 전신 동맥압이 정상인과 비교하여 유의하게 높았으나, 무호흡지수가 100 이하인 환자들에서는 정상인과 비교하여 차이가 없음을 관찰함으로써 호흡장애가 매우 심한 중증의 환자를 제외하고는 무호흡지수와 평균 전신 동맥압과는 유의한 상관관계가 없음을 지적하였다(14). 저자들의 자료에서도 모든 대상환자들은 무호흡지수가 100 이하였으며 이들 환자들에서 무호흡지수 혹은 호흡장애지수와 전신 혈압과는 유의한 상관관계가 없었다(Table 2). 그러나 저

자들이 제시한 전신 혈압은 주간에 3회 반복 측정된 혈압의 평균치를 의미하는 것으로 24시간 연속 측정된 전신 혈압의 평균값과는 차이가 있을 수 있으므로 앞으로 이들 환자에서 24시간 혈압측정을 실시하여 각성시와 수면중의 혈압변동을 포함한 다양한 변화를 관찰하고자 한다.

저자들이 실시한 본 연구의 주된 목적이 고혈압과 ANP와의 관계를 이해하기 위한 것이 아니었기 때문에 자료를 결과에서 제외 시켰지만 환자군 27명중 11명이 고혈압이 동반된 환자였으며 고혈압이 동반된 환자들의 수면전 ANP 농도는 $61.7 \pm 11.6\text{pg/ml}$ (mean \pm SEM) 수면중 ANP 농도는 $90.6 \pm 29.8\text{pg/ml}$ 로 수면전과 수면중 ANP 농도를 비교시 통계적 유의성이 없었으며, 고혈압이 동반되지 않은 환자 16명은 수면전 ANP 농도가 $59.1 \pm 6.1\text{pg/ml}$ 수면중 ANP 농도가 $145.1 \pm 46.0\text{pg/ml}$ 로 통계적 유의성은 없었으나 수면중에 ANP 농도가 증가하는 경향을 보였다(P -value = 0.06). 또한 폐쇄성 수면 무호흡증후군의 유무에 관계없이 연구대상 모두를 고혈압군과 정상 혈압군으로 구분한 경우, 정상 혈압군에서는 수면전 ANP가 $59.4 \pm 4.2\text{pg/ml}$ 수면중 ANP가 $114.2 \pm 27.9\text{pg/ml}$ 로 수면중에 유의하게 높았고($p < 0.05$), 고혈압군에서는 수면전 ANP 농도가 $61.3 \pm 12.8\text{pg/ml}$ 수면중 ANP 농도가 $93.2 \pm 32.8\text{pg/ml}$ 로 유의한 차이가 없었으며, 수면전 ANP 농도와 수면중 ANP 농도 각각에서도 두군간에 유의한 차이가 없었다. 이상의 결과에서 고혈압 환자들은 높은 혈압에도 불구하고 혈장 ANP 농도가 높지 않음을 관찰할 수 있었으며, 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 흔히 동반되는 전신 고혈압의 가장 중요한 발병기전으로 이해되고 있는 교감신경계 활성도의 증가에 대한 보상기전으로 ANP 분비가 증가할 수 있는 가능성을 가정할 경우 ANP 분비반응의 감소는 전신 고혈압의 발병과 관련이 있을 것으로 추측되며 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 각성시에 비해 수면중에 ANP 농도가 증가되며, ANP 농도의 증가는 무호흡지수 및 호흡장애지수와 상호 관련성이 있음을 관찰할 수 있었다. 앞으로 저자들은 이들 환자에서 흉강내압, 폐동맥압, 폐혈관 산소포화도 및 폐혈관 ANP 농도를 동시에 측정함으로써 ANP

분비반응을 이해하기 위한 실험적 연구를 계속하고자 한다.

요 약

폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자는 정상인과 달리 각성 시보다 수면중에 노랑과 나트륨 노배설이 증가하며 이러한 현상은 atrial natriuretic peptide(ANP)의 분비반응과 관련이 있을 것으로 보고된 바 있다. 저자들은 수면다원검사를 통해 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 확진된 환자군과 정상 대조군을 대상으로 각성시와 수면중에 말초 정맥혈로부터 혈중 ANP 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군에서는 수면전 ANP 농도($60.2 \pm 5.8\text{pg/ml}$)에 비해 수면중 ANP 농도($122.9 \pm 29.9\text{pg/ml}$)가 통계적으로 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 대조군에서는 수면전 ANP 농도($59.2 \pm 5.7\text{pg/ml}$)와 수면중 ANP 농도($69.6 \pm 3.0\text{pg/ml}$) 사이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

2) 수면전 ANP 농도는 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군($60.2 \pm 5.8\text{pg/ml}$)과 대조군($59.2 \pm 5.7\text{pg/ml}$) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었고($p > 0.05$), 수면중 ANP 농도 역시 환자군($122.9 \pm 29.9\text{pg/ml}$)과 대조군($69.6 \pm 3.0\text{pg/ml}$) 사이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

3) 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자군에서 수면중 ANP 농도는 무호흡지수($r = 0.3846$, $p < 0.05$) 및 호흡장애지수($r = 0.3939$, $p < 0.05$)와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.

이상의 결과에서 저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자들은 각성시에 비해 수면중에 혈중 ANP 농도가 증가하며 ANP 농도의 증가는 무호흡지수 및 호흡장애지수와 상호 관련성이 있음을 관찰할 수 있었다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면 무호흡증후군 · Atrial Natriuretic Peptide(ANP).

■ 감사의 글

본 연구를 위해 많은 도움을 준 가톨릭의대 성바오로 병원 수면다원검사실 수면기사 이현화와 체지인에게 감사한다.

REFERENCES

- 1) Warley ARH and Stradling JR. Abnormal diurnal variation in salt and water excretion in patients with obstructive sleep apnoea. Clin Sci 1988 : 74 : 183-185.
- 2) Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G and Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. Clin Sci 1991 : 80 : 443-449.
- 3) Partinen M, Telakivi T, Kaukiainen A, Salmi T, Farkkila M, Sajonmaa O and Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide in habitual snorers. Ann Med 1991 : 23 : 147-151.
- 4) Krieger J, Imbs J-L, Schmidt M, Kurtz D. Renal function in patients with obstructive sleep apnea. Arch Intern Med 1988 : 148 : 1337-1340.
- 5) Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M and Lugaresi E. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1991 : 14(1) : 83-86.
- 6) Rodenstein DO, D'odemont JP, Pieters T and Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1992 : 145 : 1367-1371.
- 7) Mackay TW, Fitzpatrick MF, Freestone S, Lee MR, Douglas NJ. Atrial natriuretic peptide levels in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 1994 : 49 : 920-921.
- 8) 문화식, 이숙영, 최영미, 김지홍, 권순석, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 혈압 및 폐기능의 변화에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1995 : 42 : 206-217.
- 9) Rechtschaffen A and Kales. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Brain information service/brain research institute, Los angeles, 1968.
- 10) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. N Engl J Med 1979 : 300 : 513-517.
- 11) Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MAA, Catterall JR, Shapiro CM, and Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1988 : 137 : 895-898.
- 12) Partinen M, Telakivi T : Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1992 : 15 : S1-S4.
- 13) 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.
- 14) Hoffstein V, Chan C, Slutsky A. Sleep apnea and systemic hypertension : a causal association review. Am J Med 1991 : 91 : 190-196.
- 15) Kales A, Cadieux RJ, Shaw LC, Vela-Bueno A, Bixler EO, Schneck DW, Locke TW, Soldatos CR. Sleep apnea in a hypertensive population. Lancet 1984 : 3 : 1005-1008.
- 16) Krieger J, Schmidt M, Sforza E, Lehr L, Imbs JL, Coumaros G & Kurtz D. Urinary excretion of guanosine 3' : 5'-cyclic monophosphate during sleep in obstructive sleep apnoea with and without nasal continuous positive airways pressure. Clin Sci 1989 : 76 : 31-37.
- 17) Maack T, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas P. Atrial natriuretic factor : structure and functional properties. Kidney Int 1985 : 27 : 607-615.
- 18) Wakitani K, Cole BR, Geller DM. Atriopeptins : correlation between renal vasodilation and natriuresis. Am J Physiol 1985 : 249 : F49-F53.
- 19) Garcia R, Gutkowska J, Genest J, Cantin M, Thibault G. Reduction of blood pressure and increased diuresis and natriuresis during chronic infusion of atrial natriuretic factor(ANF Arg 101-Tyr 126) in conscious one-kidney, one-clip hypertensive rats. Proc Soc Exp Biol Med 1985 : 179 : 539-545.
- 20) Needleman P and Greenwald JE. Atriopeptin : A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. N Engl J Med 1986 : 314 : 828-834.
- 21) Lin C-C, Tsan K-W and Lin C-Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1993 :

- 16(1) : 37-39.
- 22) **Ichioka M, Hirata Y, Inase N, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, Miyazato I, Taniai S, Marumo F.** Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992 : 59 : 164-168.
- 23) **Goetz KL.** Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988 : 254(Endocrinology and Metabolism, 17) : E1-E15.
- 24) **Dietz R, Lang RE, Purgaj J, Merkel A, Schomig A & Kubler W.** Relationships between hemodynamic parameters and concentrations of atrial natriuretic peptide in human plasma. *J Hypertens* 1986 : 4(Suppl. 6) : S5512-S5515.
- 25) **Singer DRJ, Dean JW, Buckley MG, Sagnella GA & MacGregor GA.** Secretion of atrial natriuretic peptide from the heart in man. *Br Heart J* 1987 : 58 : 24-28.
- 26) **Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJV, McDougall JG and Sullivan CE.** Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989 : 77 : 407-411.
- 27) **Brecher GA.** Mechanisms of venous flow under different degrees of respiration. *Am J Physiol* 1952 : 169 : 423-433.
- 28) **Adnot S, Chabrier PE, Viossat I, Pequet J, Brun-Buisson C, Gutkowska Y and Braquet P.** Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987 : 136 : 951-956.
- 29) **Baertschi AJ, Adams M and Sullivan MP.** Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol* 1988 : 255(Heart Circ. Physiol.24) : H295-H300.
- 30) **Toth M, Ruskoaho H and Lang RE.** Regulation of atrial natriuretic peptide secretion. *J of Hypertens* 1986 : 4(Suppl.6) : S538-S541.
- 31) **Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA.** Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985 : 1 : 545-548.
- 32) **Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA.** Effects of alpha-human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1985 : 7 : 812-817.
- 33) **Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, Schiffrin EL, Hamet P, Kuchel O, Genest J and Cantin M.** Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987 : 294 : 1249-1252.
- 34) **Taylor MA, Ragasdale NV, Ayers CR, Gear ARL.** Atrial natriuretic factor in essential hypertension. *Life Sci* 1989 : 44 : 603-610.