

폐쇄성 수면무호흡 증후군과 일차성 불면증에서 심박동률 변이도 지수의 비교

Comparison of Heart Rate Variability Indices between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Primary Insomnia

남지원¹ · 박두흠^{1,2} · 유재학^{1,2} · 유승호^{1,2} · 하지현^{1,2}

Ji-Won Nam,¹ Doo-Heum Park,^{1,2} Jaehak Yu,^{1,2} Seung-Ho Ryu,^{1,2} Ji-Hyeon Ha^{1,2}

■ ABSTRACT

Objectives: Sleep disorders cause changes of autonomic nervous system (ANS) which affect cardiovascular system. Primary insomnia (PI) makes acceleration of sympathetic nervous system (SNS) tone by sleep deficiency and arousal. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) sets off SNS by frequent arousals and hypoxemias during sleep. We aimed to compare the changes of heart rate variability (HRV) indices induced by insomnia or sleep apnea to analyze for ANS how much to be affected by PI or OSAS.

Methods: Total 315 subjects carried out nocturnal polysomnography (NPSG) were categorized into 4 groups - PI, mild, moderate and severe OSAS. Severity of OSAS was determined by apnea-hypopnea index (AHI). Then we selected 110 subjects considering age, sex and valance of each group's size [Group 1 : PI (mean age=41.50±13.16 yrs, AHI <5, n=20), Group 2 : mild OSAS (mean age=43.67±12.11 yrs, AHI 5-15, n=30), Group 3 : moderate OSAS (mean age 44.93±12.38 yrs, AHI 16-30, n=30), Group 4 : severe OSAS (mean age=45.87±12.44 yrs, AHI >30, n=30)]. Comparison of HRV indices among the four groups was performed with ANCOVA (adjusted for age and body mass index) and Sidak post-hoc test.

Results: We found statistically significant differences in HRV indices between severe OSAS group and the other groups (PI, mild OSAS and moderate OSAS). And there were no significant differences in HRV indices among PI, mild and moderate OSAS group. In HRV indices of PI and severe OSAS group showing the most prominent difference in the group comparisons, average RR interval were 991.1±27.1 and 875.8±22.0 ms (p=0.016), standard deviation of NN interval (SDNN) was 85.4±6.6 and 112.8±5.4 ms (p=0.022), SDNN index was 57.5±5.2 and 87.6±4.2 (p<0.001), total power was 11,893.5±1,359.9 and 18,097.0±1,107.2 ms² (p=0.008), very low frequency (VLF) was 7,534.8±1,120.1 and 11,883.8±912.0 ms² (p=0.035), low frequency (LF) was 2,724.2±327.8 and 4,351.6±266.9 ms² (p=0.003).

Conclusions: VLF and LF which were correlated with SNS tone showed more increased differences between severe OSAS group and PI group than other group comparisons. We could suggest that severe OSAS group was more influential to increased SNS activity than PI group. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2012 ; 19(2) : 68-76**

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome · Primary insomnia · Heart rate variability · Autonomic nervous system.

68

서 론

불면증은 입면곤란, 중도각성, 숙면장애, 조조각성 등을 특징으로 한다(National Institute of Health 2005). Quebec에 서 일반 인구를 대상으로 시행한 유병률 연구결과 대상자의

25.3%는 자신의 수면에 대한 불만족을 나타냈고, 29.9%는 불면증상을 보였으며, 9.5%는 일차성 불면증(primary insomnia, 이하 PI)의 진단에 부합했다(Morin 등 2006). 다른 연구들에서도 9~12%가량으로 비슷한 유병률을 보였다(Ford와 Kaminerow 1989 ; Mellinger 등 1985). 불면증으로 인한 직, 간접적인 비용은 미국에서 연간 1,000억 달러에 이르며, 심각한 삶

Received: July 26, 2012 / **Revised:** August 10, 2012 / **Accepted:** August 10, 2012

¹건국대학교병원 정신건강의학과 Department of Neuropsychiatry, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea

²건국대학교 의학전문대학원 정신과학교실 Department of Psychiatry, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Doo-Heum Park, Department of Psychiatry, Konkuk University School of Medicine, 4-12 Hwayang-dong, Gwang-jingu, Seoul 143-914, Korea

Tel: 02) 2030-7568, Fax: 02) 2030-7749, E-mail: dhpark@kuh.ac.kr

의 질의 저하를 야기한다(Fullerton 2006). 불면증은 심부체온 상승, 혈관수축 증가, 심박동수 증가, 24시간 대사율 증가 등 인체에 다양한 영향을 미친다. 그 중에서도 교감신경의 항진과 같은 자율신경계의 불균형은 관상동맥 질환과 같은 심혈관계 질환의 증가로 이어지게 된다(Bonnet과 Arand 1998).

폐쇄성 수면무호흡 증후군(obstructive sleep apnea syndrome, 이하 OSAS)은 수면 중의 상기도의 폐쇄 또는 협착으로 인해 공기의 흐름이 감소하여 반복적인 무호흡 또는 저호흡이 발생하는 질환으로(Young 등 2004), 주간 과도 졸음증, 수면 중 숨막힘, 수면 중 반복 각성, 수면 후에도 개운치 않음, 주간 피로와 집중력 저하 등의 증상을 보인다. 수면 장애 중에서 2번째로 많이 발생하며, 일반인구의 3~7%에서 발생하는 흔한 질환이다(Punjabi 2008).

특히 OSAS는 고혈압, 심근경색과 같은 심혈관계 질환과의 연관성에 대하여 다른 수면장애들에 비해 많이 보고되어 왔으며(Szollosi 등 2007 ; Somers 등 1995), 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, 이하 AHI)가 20을 넘는 중증도의 환자들의 경우 사망률이 더욱 증가하게 된다(He 등 1988). OSAS 환자에서 나타나는 이러한 특성은 환자들이 수면 기간 동안 보이는 저산소증, 폐동맥 고혈압 및 전신성 고혈압, 심박출량 감소, 그리고 교감신경 항진과 연관이 있는 것으로 알려져 있다(Shahar 등 2001). 이러한 자율신경계와 혈액동학에 미치는 영향은 무호흡, 저산소증, 고탄소증, 각성 때문이다(Somers 등 1989).

수면이 자율신경계에 주는 영향을 관찰하기 위한 방안으로 다양한 검사 방법들이 연구되어 왔는데, 그 중에서도 비침습적인 심박동률 변이도(heart rate variability, 이하 HRV) 측정의 유용성이 기존 연구들에 의하여 뒷받침 되어왔다(Pomeranz 등 1985). HRV는 심전도상의 R-R 간격의 변화를 측정하여 얻어지며, 일반적으로 교감신경과 부교감신경의 영향을 받아 조절되는 것으로 알려져 있다(Pagani 등 1986). HRV를 분석하기 위하여 여러 가지 방법이 고안되었는데, 크게 시간영역분석(time domain analysis), 기하학적 분석(geometrical analysis) 그리고 주파수영역분석(frequency domain analysis)으로 나누어진다. 시간영역분석은 R-R 간격의 변화(NN interval)를 통계적으로 분석한 것이며 분석 방법에 따라 SDNN(standard deviation of NN interval), SDNN index, RMSSD(square root of the mean squared differences of successive NN intervals), pNN50(percent NN50 of total HR), SDANN(deviation of average NN interval) 등의 지표가 있고, 기하학적 분석으로는 HRV triangular index 같은 지표가 존재한다. 주파수영역분석은 R-R 간격의 주기적 진동을 주파수와 진폭으로 분해하여 나타낸 것으로 0.003~0.04 Hz

간의 최저주파수(very low frequency, 이하 VLF), 0.05~0.15 Hz 사이의 저주파수(low frequency, 이하 LF) 및 0.15~0.4 Hz 간의 고주파수(high frequency, 이하 HF)의 세 가지 유형이 있다(Sztajzel 2004 ; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). HRV는 특히 OSAS의 선별검사로 유용하다고 알려져 왔으며, 일반인구에 비하여 SDNN, SDNN index, RMSSD 값의 증가 양상이 보고되었다(Roche 등 1999). 또한 OSAS 환자는 정상인에 비해 교감신경이 항진되어 R-R interval은 감소, LF는 증가, HF는 감소하는 양상을 보인다(Narkiewicz 등 1998).

PI는 제 4판 정신장애의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, 이하 DSM-IV)에 따르면 한 달 이상의 불면증상이 다른 수면 장애나 정신 질환, 약물의 영향에 의하지 않고 나타나며, 이로 인하여 임상적으로 유의한 고통을 유발하거나 사회적, 직업적 장애 혹은 기타 중요한 기능적 영역에서의 장애를 일으키는 경우를 말한다. PI의 일반인구에서의 유병률은 1~2%가량이며, 만성불면증의 25%가량을 차지한다(Roth 등 2007). 카테콜아민의 농도 증가(Vgontzas 등 1998), 체온의 증가(Lushington 등 2000), HRV의 변화(Bonnet과 Arand 1998) 등을 통하여 PI에서도 교감신경의 항진이 발생함을 알 수 있고, 이는 수면부족(Kato 등 2000), 수면중의 각성(Lee 등 2010 ; Loreda 등 1999)과 연관이 있다.

이렇듯 PI에서도 교감신경의 항진이 있음에도 PI와 심혈관계질환과의 관계는 명확하게 알려져 있지 않은 반면, OSAS의 경우 여러 연구에서 심혈관계 질환의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 왔다. 본 연구자들은 이러한 차이점에 주목하였고, 그 원인은 PI에서의 교감신경계의 항진보다 OSAS에서의 교감신경계의 항진이 더 크기 때문일 것으로 가정하였다. PI와 OSAS 간의 자율신경계의 변화 차이를 비교한 과거 연구에 대해 저자들이 조사한 바에서는 거의 찾을 수가 없었다. 따라서 저자들은 본 연구를 통해 PI 환자와 OSAS 환자의 자율신경계의 변화 정도를 비교하고자 이들의 HRV를 측정, 분석하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

수면다원 검사실에 불면, 코골이 등을 주소로 의뢰된 전체 315명의 대상자에게 병력청취, 이학적 검사, 신경학적 검사, 1회의 야간수면다원검사(nocturnal polysomnography ; 이하 NPSG)를 시행하였다. 이들은 1) 심혈관계 및 호흡계 질

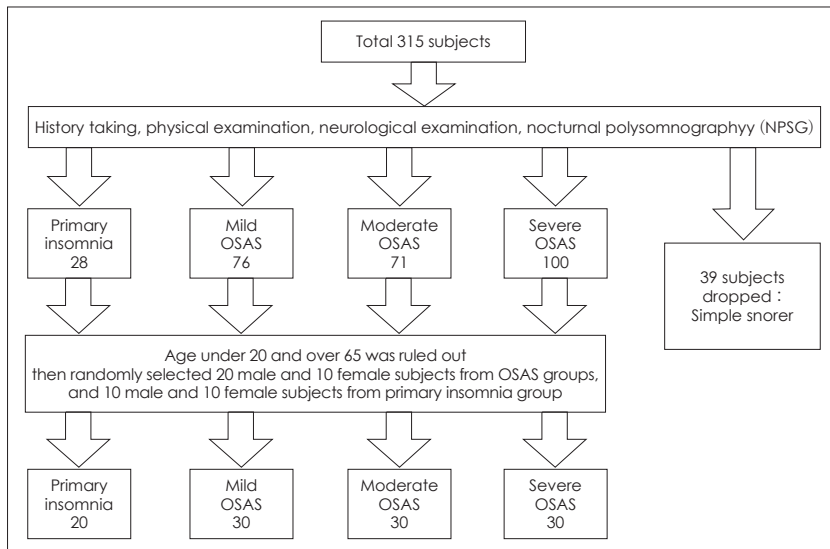


Figure 1. Algorithm of subject selection. OSAS : obstructive sleep apnea syndrome.

환 병력이 없었고, 2) 각성시 정상심전도 소견을 보였고, 3) 술 및 기타 약물 의존성이 없고, 검사일 최소 7일 전에 알코올 및 기타 약물 복용력이 없었고, 4) 자율신경계 질환이나 내분비계 질환이 없었고, 5) 호흡운동에 이상을 초래할 수 있는 신체질환이 없었으며, 6) 무호흡의 해소를 목적으로 수술적 치료나 지속적 기도 양압술을 받지 않았으며, 7) 병력청취, 이학적 검사, 신경학적 검사 및 NPSG상 OSAS, PI 외에 다른 정신과적 질환은 없었다.

대상자들은 총 4개 군으로 나누어졌다(Figure 1). 먼저 DSM-IV의 PI의 진단 기준을 만족하고 AHI가 5 미만인 경우 PI군으로 분류하였다. OSAS의 경우 2005년도에 발표된 국제 수면 질환 분류(International Classification of Sleep Disorders-2nd edition, ICSD-2)의 진단 기준에 따랐고, AHI가 5 이상 15 미만인 경우는 경도 OSAS군으로 분류하였고, 15 이상 30 이하인 경우 중등도 OSAS군, 30 초과일 경우는 중증도 OSAS군으로 분류하였다. 이 외에 수면에는 별다른 문제를 보이지 않는 단순 코골이로 판정된 39명은 실험에서 제외되었다.

기존의 연구들에서 연령(Takahashi 등 2011)과 성별(Nugent 등 2011)에 따라 HRV에 차이가 있다는 보고들이 있어 왔다. 이에 먼저 연령에 의한 영향을 줄이기 위해 20세 미만, 65세 이상의 대상자는 실험에서 제외하였고, 이후 성별에 의한 영향을 줄이기 위해 남녀 비율을 맞추고자 각 군에서 남성 20명, 여성 10명을 무작위로 선정하기로 하였다. 그러나 PI군의 경우 대상자의 수가 28명으로 적어 남성 대상자를 10명 밖에 선정하지 못하였다. 최종적으로 PI군 20명, 경도 OSAS군 30명, 중등도 OSAS군 30명, 중증도 OSAS군 30명, 총 110명의 대상자가 선정되었다.

2. 연구방법

병력 청취, 이학적 검사를 통하여 연령, 성별, 혈압, 키, 몸무게, 교육 정도 등의 인구학적 자료를 얻었고, Beck depression inventory(BDI), Beck anxiety inventory(BAI), Epworth sleepiness scale(ESS), Pittsburgh sleep quality index(PSQI), profile of mood states(POMS) 등의 자가보고를 대상자들에게 작성하게 하였다.

수면다원검사를 위하여 Embla N7000과 Embllette A10 (Medcare-Flaga Co., Iceland)을 이용하였다. 표준화된 방법과 기기운영지침서에 근거, 각종 전극(electrodes)과 감지기(sensors)를 대상자들에게 부착하였다. 뇌파(EEG), 안전도(EOG), 근전도(EMG), 사지운동(limb movement), 체위(body position), 심전도(ECG), 호흡음(breathing sounds), 비공기 흐름(nasal airway flow), 흉곽운동(chest movement), 복부운동(abdominal movement) 그리고 혈중 산소포화도(finger oximeter) 등을 측정하였다. 뇌파는 C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1로부터 얻어졌고, 두 쌍의 안전도를 부착하였다. 하악근(submentalis muscle)과 하지의 양쪽 전경골근(anterior tibialis muscle)에 근전도 감지기를 부착하였다. 심전도 측정을 위해 심전도 전극은 지정된 위치(modified lead II position)에 부착하였고, 코골이를 측정하기 위해 마이크를 후두 부위에 부착하였다. 흉식 및 복식 호흡운동을 측정하기 위한 감지기는 압력전달계(strain gauges)를 사용하였고, 공기흐름을 측정하는 감지기(thermocouple)는 구강과 코를 통한 공기흐름을 모두 감지할 수 있도록 하였다. 산소포화도 감지기를 왼손 둘째 손가락 끝에 부착하여 산소포화도를 측정하였다.

NPSG를 통하여 취침시간(time in bed) (min), 수면기간시간(sleep period time) (min), 총수면시간(total sleep time)

(min), 수면잠복기(sleep latency) (min), 수면효율(sleep efficiency) (%), 1단계수면(S1) (min), 2단계수면(S2) (min), 서파수면(slow wave sleep) (min), 렘수면(REM) (min), 각성(wake) (min), 1단계수면분율(S1) (%), 2단계수면분율(S2) (%), 서파수면분율(SWS) (%), 렘수면분율(REM) (%), 각성분율(wake) (%), 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI), 저호흡지수(hypopnea index, HI), 산소탈포화지수(oxygen desaturation index, ODI), 코골이(snore) (min), 코골이분율(snore) (%), 다리움직임(leg movements), 총각성지수(arousal total index)를 측정하였다. HRV는 time in bed (TIB) 기간 동안에 5분 간격으로 측정하여 평균을 내었는데 시간영역에서는 SDNN, SDNN index, RMSSD, pNN50, SDANN, HRV triangular index를 측정하였고, 주파수영역에서는 total power, VLF, LF, HF, LF/HF ratio를 측정하였다.

3. 데이터 분석 및 통계

본 연구에서는 SPSS 통계 프로그램(SPSS Windows, 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하여 자료를 분석하였다. 4개 군의 인구학적 자료 및 HRV를 제외한 NPSG 측정값을 일원배치분산분석(analysis of variant)를 통하여 분석하였고, Scheffe test를 통하여 사후검증을 실시하였다. 명목척도인 성별은 교차분석을 시행하였다. 측정된 HRV 값은 연령과 체질량지수(body mass index, 이하 BMI)를 공변량으로 하여 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)를 실시한 후 Sidak test를 실시하였고, 이를 통해 얻어진 추정된 주변값(estimated marginal means)을 이용, 각 군간 쌍별비교(pair-

wise comparison)를 하여 어떠한 집단간에 유의한 차이가 있는지를 분석하였다. 모든 분석에서 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

평균 연령은 PI군은 41.5±13.1세, 경도 OSAS군은 41.5±13.1세, 중등도 OSAS군은 44.9±12.3세, 중증도 OSAS군은 45.8±12.4세였다. 평균 연령, 성별은 각 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. BMI는 PI군은 21.8±2.8, 경도 OSAS군은 24.7±2.9, 중등도 OSAS군은 25.3±3.3세, 중증도 OSAS군은 28.1±5.1로 각 군간에 유의한 차이를 보였다. 이외 인구학적 자료는 Table 1에 기술하였다. 우울, 불안, 불면, 주간졸음 등에 관련된 자가보고 검사결과는 Table 2에 기술하였으며, HRV를 제외한 NPSG를 통해 얻어진 자료는 Table 3에 기술하였다.

Table 4에는 각 군별 HRV 값을 기술하였다. HRV 지수 중 통계적으로 유의한 차이를 보인 지표는 average RR interval (p=0.005), SDNN(p=0.004), SDNN index(p<0.001), RMS-SD(p=0.040), HRV triangular index(p=0.019), total power (p=0.006), VLF(p=0.024), LF(p=0.003), LF/HF ratio(p=0.048) 등이었다.

각각을 살펴보면(Table 5) average RR interval은 PI군과 중증도 OSAS군(p=0.016), 경도 OSAS군과 중증도 OSAS군 (p=0.010), 중등도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.029) 간에 차이를 보였다. SDNN은 PI군과 중증도 OSAS군(p=0.022),

Table 1. Demographic data of subjects with primary insomnia, mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea syndrome (mean±SD)

Variable	PI (n=20)	Mild OSAS (n=30)	Moderate OSAS (n=30)	Severe OSAS (n=30)	p-value
Gender (male)	10	20	20	20	0.314*
Age (years)	41.5±13.1	43.6±12.1	44.9±12.3	45.8±12.4	0.653†
Systolic BP (mmHg)	118.7±11.5	125.3±8.4	127.7±22.1	130.9±11.2	0.037†
Diastolic BP (mmHg)	78.3±9.5	82.7±9.3	83.0±16.2	86.4±9.4	0.130†
BMI (kg/m ²)	21.8±2.8	24.7±2.9	25.3±3.3	28.1±5.1	<0.001†
Education (years)	13.3±3.4	13.4±3.1	14.3±3.5	12.1±3.6	0.210†

* : By Crosstabs, † : By ANOVA. PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, BP : blood pressure, BMI : body mass index

Table 2. Questionnaire scores of subjects with primary insomnia, mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea syndrome (mean±SD)

Variable	PI	Mild OSAS	Moderate OSAS	Severe OSAS	p-value*
BDI	11.21±7.9	7.1±6.3	8.3±6.1	7.3±7.4	0.207
BAI	12.1±6.9	6.2±7.1	8.4±8.6	6.9±9.7	0.093
ESS	7.6±4.5	8.5±5.4	10.7±4.1	9.4±3.9	0.109
PSQI	10.5±4.8	6.6±3.7	8.1±3.3	7.07±2.0	0.002
POMS	11.7±6.1	27.6±21.8	31.8±36.3	28.4±24.2	0.059

* : By ANOVA. PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea, BDI : Beck depression inventory, BAI : Beck anxiety inventory, ESS : Epworth sleepiness scale, PSQI : Pittsburgh sleep quality index, POMS : profile of mood states

경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.0004) 간에 차이를 보였다. SDNN index는 PI군과 중증도 OSAS군(p<0.001), 경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p<0.001), 중증도 OSAS군과

중증도 OSAS군(p=0.004) 간에 차이를 보였다. RMSSD는 PI군과 OSAS군 간의 차이는 보이지 않았고, 경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.040) 간에 차이를 보였다. HRV tri-

Table 3. Polysomnographic data of subjects with primary insomnia, mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea syndrome (mean±SD)

Variable	PI	Mild OSAS	Moderate OSAS	Severe OSAS	p-value*
TIB (min)	396.0±45.1	410.7±35.7	409.3±47.8	482.4±39.1	
SPT (min)	374.9±48.8	393.1±42.0	395.0±50.1	414.8±42.1	0.028
TST (min)	282.6±84.2	363.9±41.1	361.9±61.7	375.9±58.0	<0.001
SL (min)	21.0±17.2	17.5±22.8	14.3±22.8	13.6±13.3	0.546
SE %	72.5±19.6	89.9±6.2	89.5±11.2	88.4±9.5	<0.001
S1 (min)	40.2±24.6	56.1±46.0	47.6±26.6	112.3±67.6	<0.001
S2 (min)	139.2±53.0	180.8±44.8	169.6±53.4	160.4±65.7	0.069
SWS (min)	59.3±54.7	51.4±30.5	60.5±29.4	37.5±32.4	0.071
REM (min)	48.1±28.8	73.3±26.4	75.7±29.3	62.6±38.6	0.013
Wake (min)	89.5±76.5	28.9±22.2	38.8±37.7	42.7±41.1	<0.001
S1 %	10.8±7.0	14.0±11.1	11.9±6.3	26.8±15.9	<0.001
S2 %	37.0±13.9	46.4±10.9	43.1±12.0	38.4±14.3	0.031
SWS %	15.6±14.3	13.3±7.8	15.3±7.3	9.1±7.4	0.031
REM %	12.6±6.6	18.7±6.4	19.1±6.8	15.0±9.2	0.006
Wake %	23.8±20.8	7.3±5.4	10.3±11.0	10.5±10.5	<0.001
AHI	0.68±0.9	9.8±3.0	20.8±3.3	60.4±19.2	<0.001
HI	0.6±0.8	5.2±3.2	8.8±6.0	11.4±9.1	<0.001
ODI	0.8±1.1	7.4±3.3	17.3±5.1	55.2±21.3	<0.001
Snore (min)	3.4±7.5	103.6±81.6	94.1±79.5	88.5±66.8	<0.001
Snore %	1.1±2.4	27.9±20.5	26.2±21.2	23.5±15.8	<0.001
LM	20.3±21.3	38.8±57.3	35.1±46.2	88.7±108.8	0.003
Average SpO ₂	96.1±1.3	95.6±1.5	95.7±1.0	92.7±3.2	<0.001
Arousal total index	6.6±4.5	13.1±15.0	13.4±6.9	35.9±22.5	<0.001

* : By ANOVA. PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, TIB : time in bed, SPT : sleep period time, TST : total sleep time, SL : sleep latency, SE : sleep efficacy, S1 : stage 1 sleep, S2 : stage 2 sleep, SWS : slow wave sleep, REM : rapid eye movement AHI : apnea-hypopnea index, HI : hypopnea index, ODI : oxygen desaturation index, LM : leg movements

Table 4. Comparison of heart rate variability indices between primary insomnia, mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea syndrome (mean±SD)

HRV indices	PI	Mild OSAS	Moderate OSAS	Severe OSAS	F	p-value
RR interval (ms)	991.1±27.1	974.6±20.4	961.9±20.4	875.8±22.0	4.586	0.005
SDNN (ms)	85.4±6.6	86.2±5.0	96.4±5.0	112.8±5.4	4.714	0.004
SDNN index (ms)	57.5±5.2	58.0±3.9	67.4±3.9	87.6±4.2	9.476	0.000
RMSSD (ms)	45.2±7.5	43.7±5.7	48.9±5.6	67.3±6.1	2.869	0.040
NN50	3953.3±773.7	3308.1±583.7	4511.8±581.8	4772.5±629.9	1.115	0.347
pNN50 (%)	18.0±11.5	14.4±9.4	18.7±13.8	17.3±12.0	0.576	0.632
SDANN (ms)	58.5±7.0	55.6±5.3	73.2±5.3	60.0±5.7	2.097	0.105
HRV TI	16.2±1.4	16.0±1.1	18.8±1.1	21.1±1.2	3.480	0.019
Total power (ms ²)	11893.5±1359.9	13483.7±1026.0	14860.5±1022.6	18097.0±1107.2	4.357	0.006
VLF (ms ²)	7534.8±1120.1	8500.1±845.1	9418.1±842.3	11883.8±912.0	3.287	0.024
LF (ms ²)	2724.2±327.8	3272.0±247.3	3358.0±246.5	4351.6±266.9	4.922	0.003
HF (ms ²)	1510.6±186.7	1621.3±140.9	1981.4±140.4	1700.4±152.0	1.745	0.162
LF/HF ratio	2.0±0.4	2.7±0.3	1.9±0.3	3.1±0.3	2.724	0.048

Covariates appearing in the model are evaluated at the following values : age=44.2, BMI=25.3. HRV : heart rate variability, PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, SDNN : standard deviation of NN interval, RMSSD : square root of the mean squared differences of successive NN intervals, pNN50 : Percent NN50 of total HR, SDANN : standard deviation of average NN interval, HRV TI : HRV triangular index, VLF : very low frequency, LF : low frequency, HF : high frequency

angular index는 경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.018) 간에 차이를 보였다. Total power는 PI군과 중증도 OSAS군(p=0.008), 경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.020) 간에 차이를 보였다. VLF는 PI군과 중증도 OSAS군(p=0.035) 간에만 차이를 보였다. LF는 PI군과 중증도 OSAS군(p=0.003),

경도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.026), 중등도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.042) 간에 차이를 보였다. LF/HF ratio는 중등도 OSAS군과 중증도 OSAS군(p=0.057) 간에서 p값이 0.05를 넘기는 하였지만 근사한 값을 보였다. 이러한 값들의 비교는 Figure 2와 3에 제시되었다.

Table 5. Pairwise comparisons of each group's heart rate variability indices

HRV indices	G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
Average RR interval	ns	ns	0.016	ns	0.010	0.029
SDNN	ns	ns	0.022	ns	0.004	ns
SDNN index	ns	ns	<0.001	ns	<0.001	0.004
RMSSD	ns	ns	ns	ns	0.040	ns
NN50	ns	ns	ns	ns	ns	ns
pNN50	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SDANN	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HRV TI	ns	ns	ns	ns	0.018	ns
Total power	ns	ns	0.008	ns	0.020	ns
VLF	ns	ns	0.035	ns	ns	ns
LF	ns	ns	0.003	ns	0.026	0.042
HF	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LF/HF ratio	ns	ns	ns	ns	ns	0.057*

Based on estimated marginal means : Adjusted by Sidak test ; Statistical significance (p<0.05). * : It is slightly over 0.05 level. But we recorded the data to explain p-value of LF/HF ratio on Table 4. BMI : body mass index, HRV : heart rate variability, G1 : primary insomnia group, G2 : mild OSAS group, G3 : moderate OSAS group, G4 : severe OSAS group, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, SDNN : standard deviation of NN interval, RMSSD : square root of the mean squared differences of successive NN intervals, pNN50 : Percent NN50 of total HR, SDANN : standard deviation of average NN interval, HRV TI : HRV triangular index, VLF : very low frequency, LF : low frequency, HF : high frequency

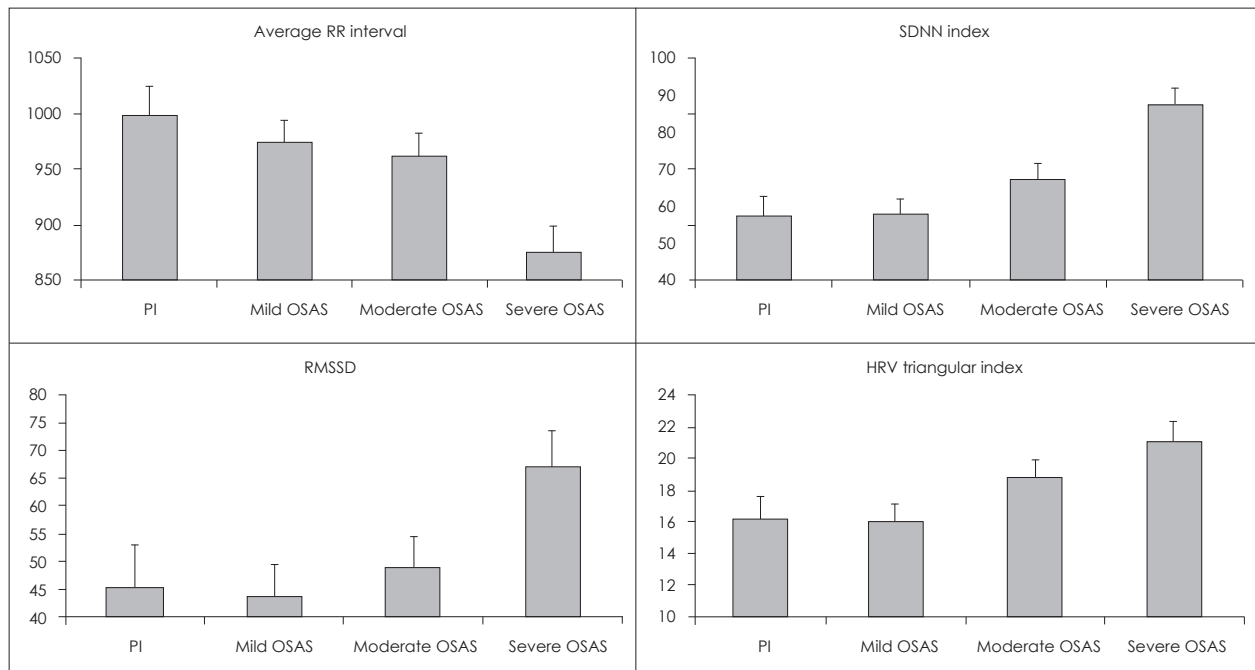


Figure 2. Estimated marginal means of Average RR interval, SDNN index, RMSSD, HRV triangular index (time domain). Average RR interval : Severe OSAS group was significantly lower than other groups (p<0.05). But no significant differences were found between PI, mild OSAS and moderate OSAS group. SDNN index : Severe OSAS group was significantly higher than other groups (p<0.05). But no significant differences were found between PI, mild OSAS and moderate OSAS group. RMSSD and HRV triangular index : Severe OSAS group was higher than mild OSAS group (p<0.05). No significant differences were found in other pairs. PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, SDNN : standard deviation of average NN interval, RMSSD : square root of the mean squared differences of successive NN intervals, HRV : heart rate variability.

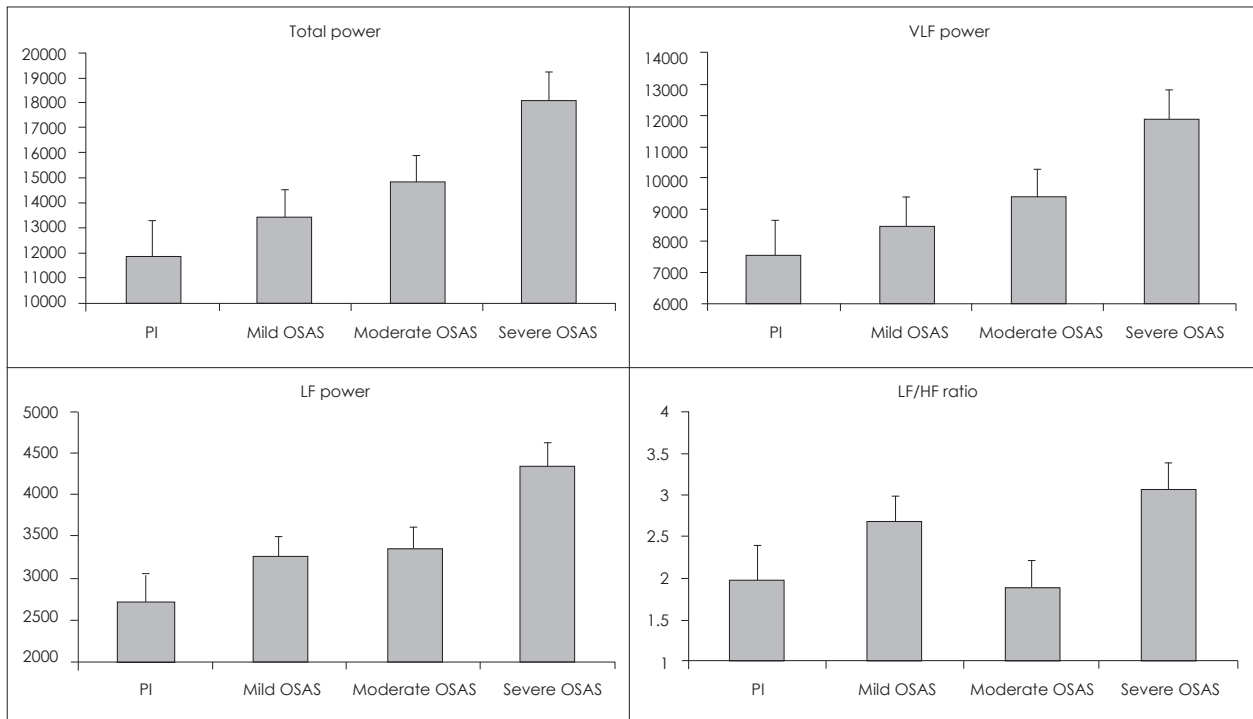


Figure 3. Estimated marginal means of Total power, VLF power, LF power, and LF/HF ratio, adjusted by age and body mass index (frequency domain). total power : severe OSAS group was significantly higher than PI and mild OSAS group ($p < 0.05$). VLF power : Severe OSAS group was higher than PI group ($p < 0.05$). No significant differences were found in other pairs. LF power : Severe OSAS group was significantly higher than other groups ($p < 0.05$). But no significant differences were found between PI, mild OSAS and moderate OSAS group. LF/HF ratio : We found no significant differences between all groups. But when we compared severe OSAS group and moderate OSAS group, their p-value was 0.057, which is close to 0.05. PI : primary insomnia, OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, VLF : very low frequency, LF : low frequency, HF : high frequency.

고 찰

OSAS는 심혈관계 질환(Szollósi 등 2007), 뇌졸중(Yaggi 등 2005) 등의 질환에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이는 OSAS에서 발생하는 교감신경의 항진 등 자율신경계의 교란과 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되었다(Shahar 등 2001). PI의 경우도 자율신경계 교란이 발생하지만 심혈관계 질환과의 명확한 연관성에 관하여는 논란의 여지가 있으며(Phillips와 Mannino 2007), 아직은 연구가 더 필요한 단계로 보인다. 본 연구자들은 이렇듯 PI에 비해 OSAS에서 심혈관계 질환 등의 합병증이 많이 발생하는 이유가 OSAS에서 발생하는 자율신경계의 교란의 정도가 PI에 비하여 더 클 것이라 추측하였고, 이를 알아보기로 PI와 OSAS의 자율신경계의 변화 정도를 측정, 비교하였다.

본 연구에서 HRV를 측정된 결과 SDNN, SDNN index 같은 경우 PI군에서 OSAS군보다 감소하여 있는 양상을 보였다. PI에서 SDNN, SDNN index의 감소가 PI에서 HRV가 더 감소하였기 때문이라 생각할 수도 있으나 SDNN, SDNN index의 경우 total power와도 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져

있어(Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996), OSAS군에서 VLF, LF 등의 증가로 인해 동반하여 상승한 것으로 유추하였다. 또한 이는 일반 대조군에 비하여 OSAS군의 SDNN, SDNN index가 상승하여 있어 HRV가 OSAS의 선별검사로써의 유용성이 있다는 논문의 결론과도 일치한다(Roche 등 1999). 교감신경계의 영향을 많이 받는 VLF, LF 등의 경우(Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996 ; Berger 등 1989), 중증도의 OSAS군에서 PI군보다 증가하여 있어 기존의 연구와 일치하는 양상을 보였다(Narkiewicz 등 1998). 또한 LF/HF ratio의 경우 PI군과 폐쇄성 OSAS군 간의 차이는 없었으나 중등도보다 중증도의 OSAS군 간에 증가하는 양상을 보여, 이는 기존 연구에서 LF/HF ratio가 OSAS의 중증도를 잘 반영한다고 알려진 것과 일치하였다(Park 등 2008).

이러한 점들을 종합하였을 때, 본 연구를 통하여 저자들의 가설처럼 OSAS에서 PI에 비하여 교감신경의 항진에 의한 자율신경계의 항진이 더 심한 것을 알 수 있었고, 이러한 교감 신경계의 항진이 OSAS에서 심혈관계 질환 등의 합병증

을 더 많이 야기하였을 것으로 추정하였다. 특히 중증도의 OSAS는 경도나 중증도의 OSAS보다 자율신경계 교란이 더 많은 것으로 본 연구에서 나타났고, 이는 중증의 OSAS 환자들의 경우 사망률이 더욱 증가하게 된다는 기존의 연구를 뒷받침 할 수 있을 것으로 보였다(He 등 1988). 이러한 점에서 중증도 이상의 OSAS 환자들에게는 더욱 더 각별한 주의 및 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

또 한가지 이번 연구 결과에서 주목할만한 점은 PI군과 경도, 중증도 OSAS군 간의 HRV를 비교한 결과, 이들 군간에는 HRV가 별다른 차이를 보이지 않았다는 점이다. 이는 경도나 중증도 OSAS의 경우 자율신경계의 교란이 그다지 크지 않아서 PI에서도 보일 수 있는 정도의 HRV의 변화만 나타났기 때문일 것으로 연구자들은 생각하였다. 또한 경도의 OSAS군의 경우에는 PI군보다 HRV가 더 양호한 경우를 보이기도 하였는데, 이는 두 군의 대상자들이 명확히 구분되지 않고 섞여 있기 때문일 가능성을 배제할 수 없었다.

본 연구의 제한점으로 첫 번째는 PI 대상자의 수가 적어 처음 계획대로 남녀 성비를 계획대로 맞추지 못한 점이다. 교차분석에서는 각 군간에 성비의 차이가 없는 것으로 보이나, 개체 수가 적어 통계적 의미가 떨어질 수 있다. 이를 보완하기 위해 추후 연구에서는 대상자를 좀 더 확보할 필요가 있을 것으로 보인다. 두 번째로 OSAS군의 경우에는 중증도를 나누어 분석을 하였으나, PI군의 경우에는 역시 대상자의 수가 적어서 중증도를 나누어 분석할 수 없었던 점이 있다. 추후의 연구에서는 대상자를 더 확보하여 PSQI 점수나 수면효율 등의 기준을 통해 PI군의 중증도를 나누어 비교하여 볼 필요가 있을 것으로 생각된다. 세 번째는 HRV의 시간 영역분석 값과 주파수영역분석 값이 상반되는 결과를 나타낸 점인데, SDNN, SDNN index가 total power에 의해 어느 정도 영향을 받는지에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 네 번째는 PI군과 경도 OSAS군의 구분이 명확하지 않았을 가능성이 있는 점으로, 향후 연구에서는 경도의 OSAS군을 배제하는 방안, 혹은 좀 더 명확한 분류 기준을 마련하는 방안을 통해 이를 보완할 필요가 있다. 다섯 번째로 이번 연구가 불면과 코골이를 주소로 병원에 내원한 환자들을 대상으로 후향적으로 이루어졌기 때문에 이들이 전체 인구집단을 대표할 수 없다는 점이 큰 제한점으로 생각된다. 따라서 향후 연구를 통하여 PI나 OSAS가 없는 정상 대조군과의 비교가 필요할 것으로 보인다. 그러나 지금까지 PI와 OSAS 간의 HRV를 비교한 연구가 드물었던 점과, 본 연구를 통해 PI에 비해 특히 심한 OSAS에서 자율신경계 교란이 더 크다는 것을 알게 된 점에 의의가 있다고 생각된다.

목 적 : 수면 장애는 자율신경계의 변화를 유발하여 심혈관계에 영향을 준다. 일차성 불면증(primary insomnia, 이하 PI)은 수면부족 및 각성으로, 폐쇄성 수면무호흡 증후군(obstructive sleep apnea syndrome, 이하 OSAS)은 수면 중 빈번한 각성, 저산소증 등으로 교감신경계 항진을 유발한다. 이에 OSAS와 PI 사이에서 심박동률 변이도(heart rate variability, 이하 HRV) 분석을 통해 자율신경계의 변화 정도를 비교하고자 하였다.

방 법 : 임상병력 및 야간수면다원검사(nocturnal polysomnography, 이하 NPSG)로 선택된 PI와 OSAS 전체 315명의 대상자 중 OSAS는 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, 이하 AHI)에 따라서 경도, 중증도, 중증도 OSAS로 분류하여 PI를 포함하여 4개의 군으로 분류되었다. 이후 연령, 성별, 군간 개체수를 고려하여 최종적으로 110명의 대상자가 선택되었고, PI군(평균나이 41.50, 표준편차 13.16, AHI <5, n=20), 경도 OSAS군(평균나이 43.67, 표준편차 12.11, AHI 5~15, n=30), 중증도 OSAS군(평균나이 44.93, 표준편차 12.38, AHI 16~30, n=30), 중증도 OSAS군(평균나이 45.87, 표준편차 12.44, AHI >30, n=30)의 4개 군으로 나누었다. 이후 NPSG를 통해 얻은 각 군의 HRV 지수 비교를 위하여 연령과 체질량지수(body weight index, BMI)를 공변량으로 하여 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)를 실시한 후 사후분석으로 Sidak test를 실시하였다.

결 과 : HRV 지수의 비교 결과 PI군과 경도, 중증도의 OSAS군 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 PI군과 중증도 OSAS군 사이에는 유의한 차이가 있었다. 군간비교에서 통계적으로 가장 현저한 차이를 보인 PI군과 중증도 OSAS군에서 HRV 지수 중 통계적으로 의미 있는 각각의 값은 다음과 같았다. Average RR interval은 991.1 ± 27.1 과 875.8 ± 22.0 ms($p=0.016$), standard deviation of NN interval(SDNN)은 85.4 ± 6.6 과 112.8 ± 5.4 ms($p=0.022$), SDNN index는 57.5 ± 5.2 과 87.6 ± 4.2 ($p<0.001$), total power는 11893.5 ± 1359.9 과 8097.0 ± 1107.2 ms²($p=0.008$), very low frequency(VLF)는 7534.8 ± 1120.1 과 11883.8 ± 912.0 ms²($p=0.035$), low frequency(LF)는 2724.2 ± 327.8 과 4351.6 ± 266.9 ms²였다($p=0.003$).

결 론 : 본 연구에서는 PI군에 비해 중증도의 OSAS군에서 HRV 지수 중 교감신경계의 영향을 많이 받는 VLF, LF 등이 상승하는 양상을 보였고, 이를 통해 PI에 비해 중증도의 OSAS가 교감신경계 활동증가에 보다 더 큰 영향을 끼치

는 것을 알 수 있었다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면무호흡 증후군 · 일차성 불면증 · 심박동률 변이도 · 자율신경계.

REFERENCES

Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol* 1989;256:142-152.

Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998;60:610-615.

Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-1484.

Fullerton DS. The economic impact of insomnia in managed care: a clearer picture emerges. *Am J Manag Care* 2006;12:246-252.

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.

Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension* 2000;35:1173-1175.

Lee SJ, Park DH, Yu JH, Ryu SH, Ha JH, Song MK. Correlation between heart rate variability and sleep structure in primary insomnia. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2010;17:21-27.

Loredo JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999;116:655-659.

Lushington K, Dawson D, Lack L. Core body temperature is elevated during constant wakefulness in elderly poor sleepers. *Sleep* 2000;23:504-510.

Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:225-232.

Morin CM, LeBlanc M, Groleux JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Medicine* 2006;7:123-130.

Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-1077.

National Institutes of Health. NIH state-of-the-science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens Sci Statements* 2005;22:1-30.

Nugent AC, Bain EE, Thayer JF, Sollers JJ, Drevets WC. Sex differences in the neural correlates of autonomic arousal: a pilot PET study. *Int J Psychophysiol* 2011;80:182-191.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P,

et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.

Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci* 2008;23:226-231.

Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007;3:489-494.

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-153.

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.

Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100:1411-1415.

Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med Rev* 2007;11:71-79.

Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.

Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2101-2106.

Szollosi I, Krum H, Kaye D, Naughton MT. Sleep apnea in heart failure increases heart rate variability and sympathetic dominance. *Sleep* 2007;30:1509-1514.

Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-522.

Takahashi AC, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med* In Press;2011.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.

Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, et al. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1998;45:21-31.

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.

Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.