

□ 원 저 □

α -chloralose로 마취한 개에서 폐쇄성 무호흡이 심혈관계 기능변화에 미치는 영향 †

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장재순, 강지호, 이상학, 최영미, 권순석,
김영균, 김관형, 송정섭, 박성학, 문화식

= Abstract =

The Influences of Obstructive Apneas on Changes of Cardiovascular Function in Anesthetized Dogs with α -chloralose

Jae Soon Jang, M.D., Ji Ho Kang, M.D., Sang Haak Lee, M.D., Young Mee Choi, M.D.,
Soon Seog Kwon, M.D., Young Kyoon Kim, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D.,
Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D., and Hwa Sik Moon, M.D.

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

Background : Patients with obstructive sleep apnea syndrome are known to have high long-term mortality compared to healthy subjects because of their cardiovascular dysfunction. The observation of hemodynamic changes by obstructive apneas is helpful when attempting to understand the pathophysiological mechanism of the development of cardiovascular dysfunction in those patients. Therefore, we studied the changes in cardiovascular function with an animal model and tried to obtain the basic data for an ideal experimental model (this phrase is unclear), a requirement for a more advanced study.

Methods : Sixteen anesthetized dogs with α -chloralose delete were divided into two groups : 8 dogs of room air breathing group and 8 dogs of oxygen breathing group. We measured PaO₂, PaCO₂, heart rate, cardiac output, mean femoral artery pressure, and mean pulmonary artery pressure at specified times during the apnea-

†본 논문은 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 동문회 연구기금의 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Hwa Sik Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea
620-56 Jeonnon-dong, Dongdaemoon-ku, Seoul, 130-709, Korea

Phone : 02-958-2114 Fax : 02-968-7250 E-mail : hsmoon@sph.cuk.ac.kr

breathing cycle before endotracheal tube occlusion (baseline), 25 seconds after endotracheal tube occlusion (apneic period), 10 seconds (early phase of postapneic period, EPA) and 25 seconds (late phase of postapneic period, LPA) after spontaneous breathing.

Results : In room air breathing group, the heart rate significantly decreased during the apneic period compared to that at baseline ($P<0.01$) and increased at EPA and LPA compared to that during the apneic period ($P<0.01$). But, the heart rate showed no significant changes during apneic and postapneic periods in the oxygen breathing group. Cardiac output tended to decrease during apneic period compared to that at baseline, but was statistically significant. Cardiac output significantly decreased at LPA compared to at baseline ($P<0.01$). Mean femoral artery pressure was significantly decreased at during apneic period compared to that at baseline ($P<0.05$).

Conclusion : Through this experiment, we were partially able to understand the changes of cardiovascular function indirectly, but delete new experimental animal model displaying physiological mechanism close to natural sleep should be established, and the advanced study in the changes of cardiovascular function and their causes should be continued. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 347-356)

Key words : Obstructive apnea, Sleep apnea syndrome, Hemodynamic changes, Cardiovascular function.

서 론

수면 무호흡 증후군(sleep apnea syndrome)은 90% 이상이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군(obstructive sleep apnea syndrome)이며 전신성 고혈압, 심부정맥, 심근경색증 및 뇌졸중 등의 심혈관계 기능부전에 의하여 장기사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴. 심혈관계 기능부전이 발생하는 병태생리학적 기전을 이해하기 위한 많은 연구가 있었으나 명확한 결론에 도달하지 못한 실정이며, 현재까지는 폐쇄성 수면 무호흡에 의한 저산소증, 각성 반응, 호흡노력에 의한 흉강내 아대기압 상승 및 교감신경계 활성화 증가 등의 요인에 의하여 혈액학적 변화가 일어나고, 이러한 혈액학적 변화의 지속적 반복으로 인하여 심혈관계 기능부전이 발생할 것으로 추측하고 있다⁵⁻⁹.

임상영역에서 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자를 대상으로 심혈관계 기능변화에 관한 많은 연구보고가 있었으며 저자들도 최근 수년간 이 분야에 관심을 가져왔다⁶⁻⁹. 그러나 환자를 대상으로 한 연구에서 수면을 정상적으로 유지하면서 심혈관계 기능을 반복하여 관찰하는데는 많은 어려움이 따른다. 이러한 임상적 연

구의 한계를 극복하기 위하여 실험동물을 대상으로 폐쇄성 무호흡을 인위적으로 유발시킨 후 혈액학적 변화를 관찰하는 연구방법이 시도되고 있다¹⁰⁻¹³.

저자들은 개를 대상으로 폐쇄성 무호흡을 반복적으로 유발시킨 후 동맥혈 산소분압과 이산화탄소분압, 심박동수, 심박출량, 대퇴동맥압 및 폐동맥압 변화를 측정함으로써 폐쇄성 무호흡에 의하여 발생할 수 있는 심혈관계 기능변화를 관찰하고자 하였으며, 또한 산소투여 여부에 따른 이들 계측치의 차이를 비교함으로써 무호흡에 의한 저산소증이 혈액학적 변화에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 또한 저자들은 본 실험을 통하여 수면 무호흡과 관련된 앞으로의 연구에서 적절한 실험동물 모델 설정을 위한 기초자료를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

체중이 14 kg내지 16 kg인 한국산 잡견 16 마리를 이용하였다.

2. 방 법

가. 마취와 실험을 위한 전처치 및 폐쇄성 무호흡의 유발

Ketamine hydrochloride (유한, 서울, 대한민국) 5 mg/kg을 개의 둔부에 근육주사한 후, 1% α -chloralose 용액(Sigma chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) 3.6 ml/kg을 정주하여 마취시킨 후 한 시간 간격으로 10 ml를 반복 정주하여 마취를 유지시켰다.

6 French 튜브로 기관내 삽관 (Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri, USA)을 시행하여 자발호흡을 유지시켰고, 호흡노력과 안검반사 (palpebral reflex)를 관찰하여 마취의 깊이를 판단하였다.

양쪽 서혜부 피부를 절개하여 대퇴정맥을 노출시킨 후 한쪽에는 수액 및 마취제 투여를 위한 7 French 도관 (Cordis Co., Miami, Florida, USA)을 삽입하였으며, 다른 한쪽에는 8 French 도관을 삽입한 후 이를 통하여 7 French Swan-Ganz catheter (Arrow international Inc., Reading, PA, USA)를 폐동맥에 위치시켜 폐동맥압과 심박출량 측정에 이용하였다.

한쪽 서혜부 대퇴동맥을 노출시킨 후 7 French 도관을 삽입하여 대퇴동맥압 측정 및 동맥혈가스분석을 위한 채혈에 이용하였다.

심전도, 대퇴동맥압 및 폐동맥압은 physiograph (EVR13, PPG, Pleasantville, New York, USA)를 이용하여 기록하였으며, 심박출량은 환자감시기 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA)를 이용하여 열희석 (thermodilution) 방법으로 측정하였다.

기관내 삽관 튜브의 끝 부분에 oxymeter (Ohmeda 4700, Ohmeda Co., Tokyo, Japan)를 연결하여 호흡양상을 관찰하면서 호기 말에 기관내 삽관 튜브를 막아 무호흡을 유발시켰고 흉부와 복부의 움직임은 육안으로 관찰함으로써 호흡노력을 동반한 폐쇄성 무호흡임을 확인하였다.

나. 산소 투여군 및 비투여군에서 폐쇄성 무호흡의 반

복적 유발에 따른 혈액학적 변화 관찰

산소투여 없이 실내 공기만으로 자발호흡을 유지시킨 8마리를 산소 비투여군 (RA)으로 하였고, 기관내 삽관 튜브를 통하여 분당 2리터의 산소를 투여하면서 자발호흡을 유지시킨 8마리를 산소 투여군 (O₂)으로 하였다.

무호흡 유발 전에 동맥혈가스분석을 시행하고, 심박동수, 심박출량, 대퇴동맥압 및 폐동맥압을 측정하여 기저치 (baseline)로 이용하였다. 특히 심박출량은 3회 내지 5회 반복 측정치의 평균값을 단일 자료로 간주하였다.

폐쇄성 무호흡은 기관내 삽관 튜브를 폐쇄함으로써 유발시켰고, 기관내 삽관 튜브를 30초간 폐쇄 (무호흡)한 후 30초간 기관내 삽관 튜브를 개방하여 자발호흡을 재개 (호흡)하는 무호흡-호흡 주기를 5회 내지 7회 반복하였다. 각 주기마다 무호흡 유발 후 25초 (무호흡시기: apneic period=Apnea)와 호흡재개 후 25초 (호흡재개 후기: late phase of postapneic period=LPA)에 심박출량을 측정하였고, 5 내지 7회 측정치의 평균값을 단일 자료로 간주하여 통계분석에 이용하였다. 마지막 무호흡-호흡 주기에서 무호흡 유발 후 25초 (무호흡시기), 호흡재개 후 10초 (호흡재개 초기: early phase of postapneic period=EPA)와 25초 (호흡재개 후기)에 동맥혈가스분석을 시행하였고 심박동수, 대퇴동맥압 및 폐동맥압을 측정하였다. 대퇴동맥압과 폐동맥압은 각각 수축기 압력, 이완기 압력 및 평균 압력을 physiograph 기록지에 출력하였으며 평균 압력만을 자료로 사용하였다.

3. 통계처리

각 변수들의 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, SAS 6.11 프로그램을 이용하여 통계처리 하였다. 산소 비투여군과 산소 투여군 각각에서 기저치, 무호흡시기, 호흡재개 초기 및 호흡재개 후기의 동맥혈 산소분압, 이산화탄소분압, 심박수, 심박출량, 평균 대퇴동맥압 및 평균 폐동맥압 측정치를 group linear

Table 1. Hemodynamic data and arterial blood-gas tensions in anesthetized dogs with periodic obstructive apneas

Variable	Baseline		Apnea		EPA		LPA	
	RA	O ₂	RA	O ₂	RA	O ₂	RA	O ₂
PaO ₂ , mmHg	94.7±5.6	210.6±41.5	61.9±15.0	115.5±37.4	70.2±17.6	120.5±32.4	80.2±12.7	172.0±32.1
PaCO ₂ , mmHg	36.5±3.6	43.3±3.6	42.6±7.9	48.1±5.8	41.1±7.1	43.1±10.1	39.5±6.2	34.1±10.3
HR, beats/min	201.2±10.2	190.0±15.2	153.5±26.2	179.8±18.3	193.0±28.4	185.7±13.2	197.0±31.2	190.3±12.5
CO, L/min	4.14±0.92	4.32±0.53	3.60±0.73	4.20±0.51	-	-	3.29±0.65	3.40±0.28
FAP, mmHg	133.5±7.0	131.0±16.2	126.7±10.8	109.7±6.5	130.2±16.6	113.8±9.2	131.0±18.1	114.0±9.6
PAP, mmHg	13.2±6.3	11.3±3.6	10.8±5.7	10.5±3.1	15.0±4.1	11.2±3.9	14.5±4.8	11.8±4.6

models repeated measured analysis of variance 방법을 이용하여 비교하였고, 산소투여에 따른 교호작용의 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다. 교호작용이 있는 경우에는 Bonferonni 다중비교를 하여 산소 비투여군과 산소 투여군 각각에서 무호흡시기에 대한 기저치, 호흡재개 초기 및 호흡재개 후기의 차이를 비교하였고, 교호작용이 없는 경우에는 두 군의 측정치를 통합한 후 Bonferonni 다중비교를 하여 무호흡시기에 대한 기저치, 호흡재개 초기 및 호흡재개 후기의 차이를 비교하였으며, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

산소 비투여군과 산소 투여군 각각의 무호흡 유발 전, 무호흡시기, 호흡재개 초기, 호흡재개 후기의 동맥혈 가스분석 결과와 심박동수, 심박출량, 평균 대퇴동맥압, 평균 폐동맥압 측정치는 Table 1과 같다.

1. 동맥혈 산소분압 변화

산소 비투여군은 기저치 94.7 ± 5.6 mmHg, 무호흡시기에 61.9 ± 15.0 mmHg, 호흡재개 초기에 70.2 ± 17.6 mmHg, 호흡재개 후기에는 80.2 ± 12.7 mmHg로서 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 감소하였으며 ($P < 0.05$), 무호흡시기에 비하여 호흡재개

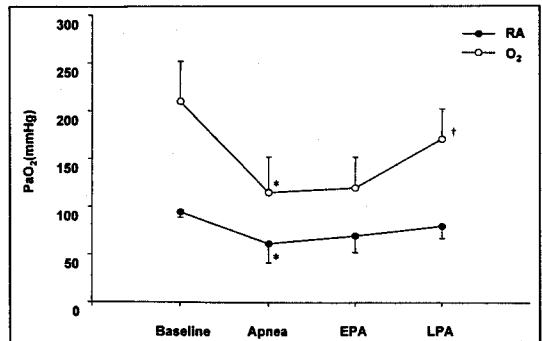


Fig. 1. Effects of periodic obstructive apneas on arterial oxygen partial pressure
Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, EPA=early phase of postapneic period, LPA=late phase of postapneic period
Data are means ± SD.

* Significance compared with baseline within each group of RA or O₂, $P < 0.05$

† Significance compared with apnea in O₂, $P < 0.05$

Note that some SD bars were not shown to avoid overlapping.

초기 및 호흡재개 후기에 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 1).

산소 투여군은 기저치 210.6 ± 41.5 mmHg, 무호흡시기에 115.5 ± 37.4 mmHg, 호흡재개 초기에

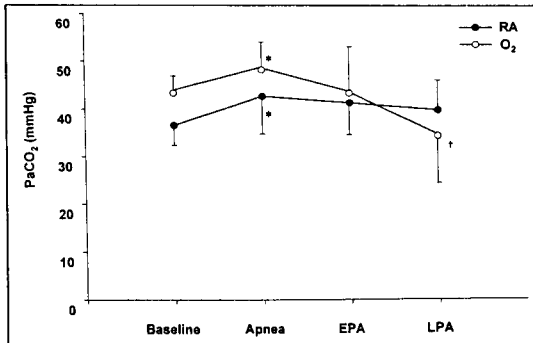


Fig. 2. Effects of periodic obstructive apneas on arterial carbon dioxide partial pressure
 Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, EPA=early phase of postapneic period, LPA=late phase of postapneic period
 Data are means ± SD.

*Significance compared with baseline within each group of RA or O₂, P<0.05

†Significance compared with apnea in O₂, P<0.05

120.5 ± 32.4 mmHg, 호흡재개 후기에는 172.0 ± 32.1 mmHg로서 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 감소하였고(P<0.05), 무호흡시기에 비하여 호흡재개 후기에 유의하게 증가하였다(P<0.05)(Fig. 1).

2. 동맥혈 이산화탄소분압 변화

산소 비투여군은 기저치 36.5 ± 3.6 mmHg, 무호흡시기에 42.6 ± 7.9 mmHg, 호흡재개 초기에 41.1 ± 7.1 mmHg, 호흡재개 후기에는 39.5 ± 6.2 mmHg로서 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 증가하였다(P<0.05)(Fig. 2).

산소 투여군은 기저치 43.3 ± 3.6 mmHg, 무호흡시기에 48.1 ± 5.8 mmHg, 호흡재개 초기에 43.1 ± 10.1 mmHg, 호흡재개 후기에는 34.1 ± 10.3 mmHg로서 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 증가하였

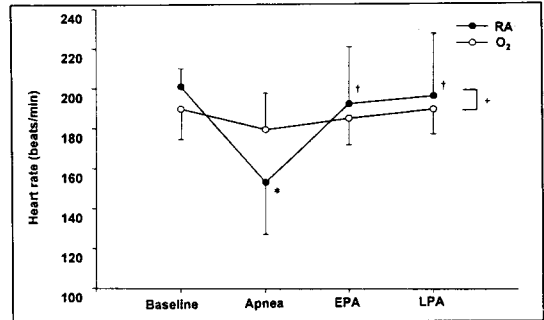


Fig. 3. Effects of periodic obstructive apneas on heart rate

Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, EPA=early phase of postapneic period, LPA=late phase of postapneic period
 Data are means ± SD.

*Significance compared with baseline in RA, P<0.01

†Significance compared with apnea in RA, P<0.01

+Significance between RA and O₂ by repeated measures analysis of variance, P<0.01

고(P<0.05), 무호흡시기에 비하여 호흡재개 후기에 유의하게 감소하였다(P<0.05)(Fig. 2).

3. 심박동수 변화

산소 비투여군의 심박동수는 기저치가 201.2 ± 10.2/min, 무호흡시기에 153.5 ± 26.2/min, 호흡재개 초기에 193.0 ± 28.4/min, 호흡재개 후기에는 197.0 ± 31.2/min로서 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 감소하였고(P<0.01), 무호흡시기에 비하여 호흡재개 초기 및 호흡재개 후기에 각각 유의하게 증가하였다(P<0.01)(Fig. 3).

산소 투여군의 심박동수는 기저치가 190.0 ± 15.2/min, 무호흡시기에 179.8 ± 18.3/min, 호흡재개 초기에 185.7 ± 13.2/min, 호흡재개 후기에는 190.3 ± 12.5/min로서 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

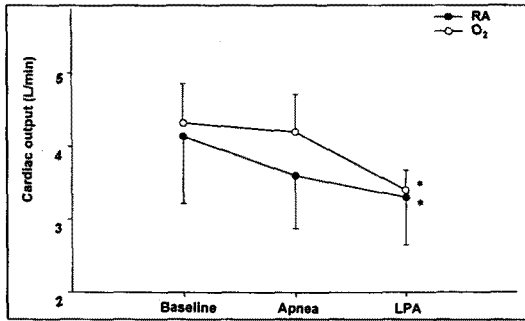


Fig. 4. Effects of periodic obstructive apneas on cardiac output

Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, LPA=late phase of postapneic period
Data are means ±SD.

There is no significance between O₂ and RA.

*Significance compared with apnea in the combined groups of RA and O₂, $P < 0.01$

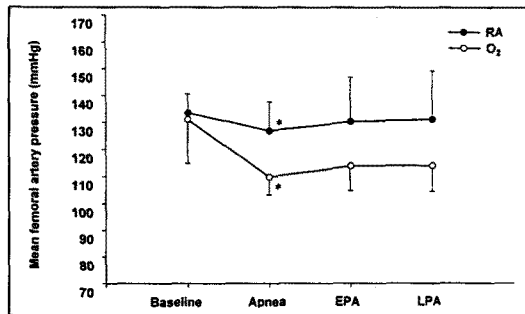


Fig. 5. Effects of periodic obstructive apneas on mean femoral artery pressure

Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, EPA=early phase of postapneic period, LPA=late phase of postapneic period
Data are means ±SD.

There is no significance between O₂ and RA.

*Significance compared with baseline in the combined groups of RA and O₂, $P < 0.05$

산소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 통계적으로 유의한 교호작용을 보였다($P < 0.01$)(Fig. 3).

4. 심박출량 변화

산소 비투여군은 기저치 4.14 ± 0.92 l/min, 무호흡 시기에 3.60 ± 0.73 l/min, 호흡재개 후기에 3.29 ± 0.65 l/min였고, 산소 투여군은 기저치 4.32 ± 0.53 l/min, 무호흡시기에 4.20 ± 0.51 l/min, 호흡재개 후기에 3.40 ± 0.28 l/min였다. 산소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 교호작용이 없었고, 두 군의 측정치를 통합한 자료에서 심박출량은 기저치에 비하여 무호흡시기에 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성이 없었으며, 무호흡시기에 비하여 호흡재개 후기에 유의한 감소를 보였다($P < 0.01$)(Fig. 4).

5. 평균 대퇴동맥압 변화

산소 비투여군은 기저치 133.5 ± 7.0 mmHg, 무호흡 시기에 126.7 ± 10.8 mmHg, 호흡재개 초기에 130.2 ± 16.6 mmHg, 호흡재개 후기에 131.0 ± 18.1 mmHg였고, 산소 투여군은 기저치 131.0 ± 16.2 mmHg, 무호흡시기에 109.7 ± 6.5 mmHg, 호흡재개 초기에 113.8 ± 9.2 mmHg, 호흡재개 후기에 114.0 ± 9.6 mmHg였다. 두 군 사이에는 산소투여에 따른 교호작용이 없었고, 두 군의 측정치를 통합한 자료에서는 기저치에 비하여 무호흡시기에 평균 대퇴동맥압이 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 5).

6. 평균 폐동맥압 변화

산소 비투여군은 기저치 13.2 ± 6.3 mmHg, 무호흡 시기에 10.8 ± 5.7 mmHg, 호흡재개 초기에 15.0 ± 4.1 mmHg, 호흡재개 후기에 14.5 ± 4.8 mmHg였고, 산소 투여군은 기저치 11.3 ± 3.6 mmHg, 무호흡시기에 10.5 ± 3.1 mmHg, 호흡재개 초기에 11.2 ± 3.9 mmHg, 호흡재개 후기에 11.8 ± 4.6 mmHg였다. 산

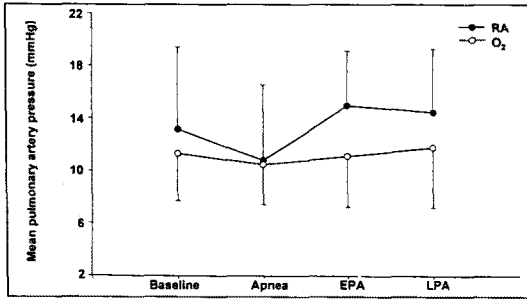


Fig. 6. Effects of periodic obstructive apneas on mean pulmonary artery pressure
 Definitions of abbreviations; RA=room air breathing group, O₂=oxygen breathing group. Apnea=apneic period, EPA=early phase of postapneic period, LPA=late phase of postapneic period
 Data are means ±SD.

There is no significance between O₂ and RA.

There is no significance between any variables within each group of RA or O₂.
 There is no significance between any variables in the combined groups of RA and O₂.

소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 교호작용이 없었으며, 두 군의 측정치를 통합한 자료에서도 무호흡-호흡 주기에 따른 평균 폐동맥압 변화는 없었다(Fig. 6).

고찰

폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 적절히 치료하지 않을 경우 수면장애와 관련된 임상증상 뿐만 아니라 심혈관계 기능부전이 흔히 발생할 수 있다는 문제점 때문에 이 질환의 임상적 중요성이 강조되어 왔다¹⁻⁴. 그러나 국내에서 수면 무호흡에 대한 본격적인 연구가 시작된 것은 최근 수년에 불과하며, 특히 폐쇄성 수면 무호흡에 의한 심혈관계 기능변화를 연구한 자료는 매우 부족한 실정이다.

저자들은 개를 대상으로 심혈관계 기능에 미치는 영

향이 비교적 적은 것으로 알려져 있는 α -chloralose를 투여하여 얇은 마취상태에서 실험하였으며¹⁴, 최근 다른 보고자들의 연구방법과 동일하게 호기말에 기관내 삽관 튜브를 폐쇄함으로써 폐쇄성 무호흡을 유발시켰다^{12,13,15}. 유발된 무호흡이 폐쇄성임을 확인하기 위해서는 식도압 측정을 통하여 무호흡시기의 흉강내 아 대기압 변화를 관찰하는 방법이 가장 정확하지만^{13,16}, 저자들은 기관내 삽관 튜브를 폐쇄했을 때 동반되는 흉부와 복부의 움직임을 육안으로 확인함으로써 호흡 노력을 동반한 폐쇄성 무호흡임을 확인할 수 있었다.

저자들의 자료에서 산소 비투여군에서는 심박동수가 무호흡시기에 현저히 감소하였으나, 산소 투여군에서는 이러한 변화를 관찰할 수 없었다. 무호흡시기에 심박동수가 감소하는 병태생리학적 기전은 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않지만, 저산소증이 가장 중요한 요인으로 지적되고 있으며, 호흡노력에 의한 기계적 자극도 심박동수 변화에 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다¹⁵. 무호흡시기의 심박동수 감소는 저산소증이 말초화학수용체를 자극함으로써 나타나는 미주신경긴장효과(vagotonic effect)에 기인하는 것으로 생각되고 있으며^{17,18}, 저자들의 자료에서 산소 투여군에서는 무호흡시기에 심박동수 감소가 없었다는 점이 무호흡시기의 심박동수 감소가 저산소증과 밀접한 관련이 있음을 뒷받침한다. 본 실험에서 호흡재개 후에는 무호흡시기에 비하여 심박동수가 증가하였다. 호흡이 재개되어 폐용적 변화가 동반되면 미주신경억제효과(vagolytic effect)에 의해 심박동수가 증가하게 되고, 무호흡시기에는 폐용적 변화에 의한 미주신경억제 효과는 소실되는 반면 미주신경긴장효과가 우세하게 나타나 심박동수가 감소하게 된다는 설명이다⁹. 저자들이 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자를 대상으로 관찰한 자료에서는 호흡재개 후에 무호흡 발생 직전의 기저치에 비하여 심박동수가 증가하는 빈맥을 보인 반면⁹, 본 실험에서는 호흡재개 후에 심박동수가 무호흡시기에 비하여 증가하였으나 기저치에 비하여 적었다. 이러한 결과는 실제 환자와 달리 본 동물실험에서는 각성반응이 소실되고 무호흡에 의한 자율신경계 활성화

도 변화 역시 차이가 있다는 점과 관련이 있을 것으로 생각한다^{8,9}.

저자들의 자료에서 심박출량은 무호흡시기에 감소하는 경향을 보였고, 호흡재개 후기에는 현저히 감소하였다. 현재까지의 연구자료에서 심박출량 변화에 대하여 일치된 결론은 없으나 무호흡시기에는 심박출량이 감소한다는 견해가 우세하다^{10,12,13}. Müller maneuver를 시행하면 흉강내 음압 상승으로 심박출계수(cardiac ejection fraction)가 감소하며²⁰, 무호흡시기의 흉강내 아대기압 상승은 일회심박출량(cardiac stroke volume) 감소와 관련이 있다고 하였다²¹. 저자들의 자료에서 무호흡시기에 심박출량이 감소하는 경향을 보이는 것은 무호흡시기의 심박동수 감소 및 흉강내 아대기압 상승과 관련이 있을 것으로 생각된다. 저자들이 심박출량 측정에 이용한 열희석(thermodilution) 방법은 순환시간이 길어 무호흡-호흡 주기에 따른 신속한 측정이 어렵다는 문제점이 있으며, 본 실험자료에서 호흡재개 후기의 심박출량 감소와 관련이 있을 것으로 생각한다. 심박출량은 측정치에 영향을 미치는 요인들이 많기 때문에 향후 실험에서는 심박출계수(cardiac ejection fraction), 일회심박출량(cardiac stroke volume) 및 심박동수를 동시에 측정함으로써 심기능 변화를 보다 정확히 관찰할 수 있을 것으로 생각한다.

수면 무호흡은 전신성 혈압에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요인으로 생각되고 있으며, 반복되는 저산소증과 각성반응에 의한 교감신경계 활성화 증가와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다^{22,23}. 저자들도 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 무호흡에 의한 저산소증과 교감신경계 활성화도 증가가 전신성 혈압 증가와 관련이 있음을 관찰한 바 있다^{8,9}. 동물실험 자료에서는 무호흡시기에 평균 동맥압이 증가한다는 보고가 있는 반면^{13,16}, 무호흡시기에 평균 동맥압이 감소한다는 보고도 있으며^{12,24}, 저자들의 자료에서는 무호흡시기에 평균 대퇴동맥압이 감소하였고, 저산소증과의 상호 관련성은 관찰되지 않았다. 본 실험에서는 단기간의 폐쇄성 무호흡에 의한 동맥압 변화를 관찰하였기 때문에 장기간에 걸쳐 무호흡, 각성반응 및 저산소증의 반복을 보

이는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자와는 차이가 있을 수 있다고 생각하며 앞으로 보다 많은 연구를 필요로 한다.

평균 폐동맥압은 산소투여 여부에 관계없이 무호흡-호흡 주기에 따라 유의한 변화를 보이지 않았다. 폐동맥압은 대체로 호흡재개 직후에 최고로 상승하며 폐동맥압 상승은 저산소증과 관련이 있다는 보고가 있지만, 실제 수면 무호흡 증후군 환자에서 폐동맥압 상승이 동반되는 경우는 매우 드물며, 수면 무호흡 증후군 이외의 다른 심폐질환으로 수면시 뿐만 아니라 각성시에도 저산소증이 지속되는 환자에서 흔히 폐동맥압 상승이 발생하는 것으로 알려져 있다²⁵. 저자들의 실험에서는 저산소증이 단기간 유발되었기 때문에 폐동맥압 변화가 없었던 것으로 생각한다.

결론적으로 실험동물에서 폐쇄성 무호흡을 유발하면 무호흡시기에 심박동수가 감소하고 호흡재개 후에는 심박동수가 증가하며, 저산소증은 이러한 심박동수 변화의 요인이 될 수 있다. 심박출량은 무호흡시기에는 감소하는 경향을 보이고 호흡재개 후기에 현저히 감소하며, 또한 무호흡시기에는 평균 대퇴동맥압이 감소한다. 저자들은 본 실험을 통하여 간접적으로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 동반될 수 있는 심혈관계 기능변화에 대한 부분적인 이해가 가능하였다.

앞으로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 경우와 유사하게 다양한 기간의 무호흡-호흡 주기에 따른 혈액학적 변화의 관찰이 필요하고, 심박출계수, 일회심박출량, 좌심실용적 및 좌심실 경벽압 등을 측정함으로써 심혈관계 기능변화를 보다 정확히 이해할 수 있을 것으로 생각한다. 또한 수면제 혹은 마취제를 투여하지 않고 telemetry 시스템을 이용하여 자연 수면상태에서 폐쇄성 수면 무호흡에 의한 심혈관계 기능변화를 관찰할 수 있는 실험동물 모델의 설정이 필요하다.

요 약

연구배경 :

수면 무호흡 증후군의 90% 이상을 차지하는 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자들은 심혈관계 기능부전이 혼

히 동반되며 정상인에 비하여 장기사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 동물실험을 통하여 폐쇄성 무호흡이 심혈관계 기능변화에 미치는 영향을 관찰하고자 하였으며, 또한 수면 무호흡과 관련된 앞으로의 연구에서 적절한 실험동물 모델 설정을 위한 기초자료를 얻고자 하였다.

방 법 :

α -chloralose로 마취한 16마리의 개를 대상으로 폐쇄성 무호흡을 유발하였고, 무호흡-호흡 주기를 5회 내지 7회 반복하였다. 실내 공기만으로 호흡을 유지시킨 8마리를 산소 비투여군으로 하였고 산소를 투여하면서 호흡을 유지시킨 8마리를 산소 투여군으로 하였다. 무호흡 유발 전 기저상태(기저치), 무호흡 시작 후 25초(무호흡시기), 호흡재개 후 10초(호흡재개 초기)와 25초(호흡재개 후기)에 각각 동맥혈 산소분압과 이산화탄소분압, 심박동수, 심박출량, 대퇴동맥압 및 폐동맥압을 측정하였다.

결 과 :

심박동수는 산소 비투여군에서는 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의하게 감소하였고($P<0.01$), 무호흡시기에 비하여 호흡재개 초기 및 후기에 유의하게 증가하였으며($P<0.01$), 산소 투여군에서는 무호흡-호흡 주기에 따른 심박동수 변화가 없었다. 산소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 유의한 차이가 있었다. 심박출량은 기저치에 비하여 무호흡시기에 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성이 없었고, 무호흡시기에 비하여 호흡재개 후기에 유의하게 감소하였으며($P<0.01$), 산소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 평균 대퇴동맥압은 기저치에 비하여 무호흡시기에 유의한 감소를 보였고($P<0.05$), 산소투여 여부에 따른 두 군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

실험동물에서 유발된 폐쇄성 무호흡은 심박동수, 심박출량 및 평균 대퇴동맥압 변화를 초래하였으며, 심박동수 변화는 저산소증과 관련성이 있었다. 본 실험을 통하여 간접적으로 혈역학적 변화에 대한 부분적인 이

해가 가능하였으나, 수면 무호흡 증후군 환자에서 동반될 수 있는 심혈관계 기능부전의 병태생리학적 기전을 규명하기 위해서는 자연 수면상태에서 실험할 수 있는 새로운 동물모델의 설정과 더불어 심혈관계 기능 변화 및 변화요인에 대한 다양한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality*. *Chest* 1988;94:1200-4.
3. Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS. Sleep apnea and systemic hypertension : a causal association review. *Am J Med* 1991;91:190-6.
4. Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci* 1994;86:417-24.
5. 문화식. 수면과 관련된 호흡장애. 수면-정신생리 1995;2:55-64.
6. 문화식, 이숙영, 최영미, 김치홍, 권순석, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 혈압 및 폐기능의 변화에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 1995;42:206-17.
7. 문화식, 최영미, 송정섭, 박성학. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자에서 각성시와 수면 중의 atrial natriuretic peptide 농도 변화. 수면-정신생리 1995;2:156-64.
8. 문화식, 노대근, 최영미, 김영균, 김관형, 송정섭, 박성학. 전신성 고혈압을 동반한 폐쇄성 수면 무호

- 흡증후군 환자에서 각성시와 수면중의 혈장 Catecholamines 농도변화. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:600-12.
9. 노대근, 최영미, 송정섭, 박성학, 문화식. 폐쇄성 수면 무호흡이 전신성 혈압, 심조율 및 요 catecholamine 농도 변화에 미치는 영향. 결핵 및 호흡기질환 1998;45:153-68.
10. Lin YC, Carlson EL, McCutcheon EP, Sandler H. Cardiovascular functions during voluntary apnea in dogs. *Am J Physiol* 1983;245:R143-50.
11. Gupta PD, Singh M. Tachycardia of carotid chemoreceptors originates in apneic asphyxia in dogs. *Am J Physiol* 1987;253:H591-7.
12. Scharf SM, Graver LM, Balaban K. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:321-9.
13. Chen L, Scharf SM. Systemic and myocardial hemodynamics during periodic obstructive apneas in sedated pigs. *J Appl Physiol* 1998;84(4):1289-98.
14. Arfors KE, Arturson G, Malmberg P. Effect of prolonged chloralose anesthesia on acid-base balance and cardiovascular functions in dogs. *Acta Physiol Scand* 1971;81:47-53.
15. Tarasiuk A, Scharf SM. Cardiovascular effects of periodic obstructive and central apneas in Dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:83-9.
16. White SG, Fletcher EC, Miller III CC. Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates. *J Appl Physiol* 1995;79(1):324-30.
17. Kaufman MP, Iwamoto GA, Ashton JH, Cassidy SS. Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung of dogs. *Circ Res* 1982;51:525-31.
18. Hanly PJ, George CF, Millar TW, Kryger MH. Heart rate response to breath-hold, Valsalva, and Miller maneuvers in obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:735-9.
19. Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin N Am* 1985;69:1243-64.
20. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;301:453-9.
21. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983;55(6):1718-24.
22. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980;61:463-70.
23. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69:2143-8.
24. Tarasiuk A, Scharf SM. Effects of periodic obstructive apneas on venous return in closed-chest dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:323-9.
25. Shepard JW Jr. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1250-9.