

폐쇄성 수면 무호흡 증후군과 폐동맥 고혈압에서 엔도텔린-1의 역할

The Role of Endothelin-1 in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Pulmonary Hypertension

최 영 미

Youngmi Choi

■ ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome is associated with significant cardiovascular morbidity and increased mortality. However, it was controversial whether obstructive sleep apnea syndrome could cause pulmonary hypertension. The controversy was resolved by several studies that have shown pulmonary hypertension in 20% to 40% of patients with obstructive sleep apnea syndrome without underlying other cardiopulmonary diseases and reductions in pulmonary arterial pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome after treatment with nocturnal continuous positive airway pressure. Recent studies provide strong evidence for endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary hypertension. Endothelin-1 is a 21 amino acid peptide with diverse biologic activity such as highly potent vasoconstrictor and mitogen regulator that may play a key role in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary hypertension. Continuous positive airway pressure therapy is moderately effective in reducing pulmonary arterial pressure. Further researches are needed to assess the therapeutic efficacy of pharmacologic therapy with agents that inhibit the action of endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome patients with pulmonary hypertension. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2010 ; 17(2) : 69-74**

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome · Pulmonary hypertension · Endothelial dysfunction · Endothelin-1.

69

서 론

폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 전신성고혈압, 폐동맥 고혈압, 심부정맥, 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 및 급사와 같은 심혈관계 합병증 발생의 위험 요인으로 알려져 있다(Golbin 등 2007 ; McNicholas와 Bonsignore 2007 ; Phillips 2005 ; Shahar 등 2001 ; Somers 등 2008). 수면 중 반복

적인 상기도 폐쇄에 의해 흉강압이 급격하게 변화하고, 무호흡에 이은 각성반응, 수면단절, 반복적인 저산소혈증-재산소화로 인한 산소유리기 생성, 염증 경로의 활성화, 내피세포 기능이상 및 교감신경계 활성화 등이 이들 심혈관계 합병증 발생의 기전으로 연구되어 왔다(Choi 등 2005). 특히 내피세포 기능이상은 죽상경화증, 관상동맥질환, 고혈압, 심부전, 당뇨병, 대사 증후군 등에서 이미 중요한 병태생리적 기전의 하나로 관심 있게 연구되어 왔는데, 최근 폐쇄성 수면 무호흡이 독립적으로 내피세포 기능이상과 연관됨이 보고되고 있다(Ip 등 2004 ; Joo와 Shin 2005 ; Kang과 Lee 2009 ; Kato 등 2000 ; Lee 2007 ; Ohike 등 2005).

본 중설에서는 내피세포에서 분비되는 강력한 혈관수축물질인 엔도텔린-1(endothelin-1 : 이하 ET-1으로 약함)에 대해 알아보고, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군(obstructive sleep apnea syndrome : 이하 OSAS로 약함)과 폐 고혈압(pulmonary hypertension : 이하 PHT로 약함)에서 ET-1의 역할 및 OSAS와 PHT의 연관관계에 대해 고찰하고자 한다.

Received: October 17, 2010 / Revised: December 2, 2010

Accepted: December 9, 2010

본 논문은 2010년 9월 10일 서울대학교 임상의학연구소에서 개최된 대한수면학회 2010년도 추계학술대회에서 발표되었음.

부산성모병원 호흡기내과

Department of Internal Medicine, Division of Pulmonology, Busan St. Mary's Medical Center, Busan, Korea

Corresponding author: Youngmi Choi, Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, 538-41, Yongho-Dong, Nam-Gu, Busan 608-838, Korea

Tel: 051) 933-7246, Fax: 051) 932-8600

E-mail: cymlje@unitel.co.kr

본 론

1. ET-1의 특성과 순환내 역할

1) 생화학적 특성

엔도텔린(endothelin : 이하 ET로 약함)은 1988년 Yanagisawa 등에 의해 발견된, 내피세포에서 생산되는 폴리펩티드로서 ET-1, ET-2 및 ET-3을 포함하는 ET 펩티드 계열 중 가장 풍부하고 주된 펩티드이며 21 아미노산으로 구성되어 있다(Inoue 등 1989 ; Remuzzi 등 2002 ; Yanagisawa 등 1988). 사람의 ET-1 유전자는 6번 염색체에 있으며, ET-2 유전자는 1번 염색체, ET-3 유전자는 20번 염색체에 위치한다. ET는 preprohormone으로 합성되고, 해석(translation) 후 활동성 펩티드가 된다. Pre-pro-ET-1 단백질은 212개의 아미노산으로 이루어져 있는데 중성 엔도펩티다제(neutral endopeptidase)에 의해 분해되어 39 아미노산으로 구성된 big ET-1(pro-endothelin-1으로도 불림)으로 전환된 후 혈장으로 분비되어 순환한다. Big ET-1은 ET-1이 지닌 생물학적 활성도의 1%에 불과한 효능을 가지지만 심부전과 같은 상황에서는 ET-1으로 전환되어 역할을 하게 된다. Big ET-1은 금속펩티드내부분해효소 엔도텔린 전환효소-1(metalloendoprotease endothelin converting enzyme-1 : 이하 ECE-1으로 약함)에 의해 ET-1으로 전환된다. ET-1은 세포내 저장되지 않고 생성되면 바로 분비되므로, 주변 분비(paracrine) 또는 자가 분비(autocrine) 방식으로 작용하고 순환내로 분비되면 호르몬처럼 역할 한다(Karen 등 2001).

ET-1 생성은 전사 단계에서 조절된다. 저산소증, 허혈 및 전단응력(shear stress), 혈관수축물질, 성장인자들(TGF- β , PDGF, EGF 등), 시토카인(IL-2, IL-1- β , TNF- α , IFN- β 등), 부착분자(adhesion molecules)에 의해 mRNA 전사 유도되어 생성되며 ET-1 자신도 자가 분비 방식으로 ET-1 표현(expression)을 증가시킬 수 있다(Michael 과 Markewitz 1996). 산화질소(nitric oxide : 이하 NO로 약함), prostacyclin, 심방나트륨이노펩티드(atrial natriuretic peptide : 이하 ANP로 약함)에 의해 ET-1 표현이 억제된다. 혈장 내 반감기가 4분에서 7분이며, 내피세포를 배양했을 때 ET-1은 대부분 내피세포의 혈관 평활근 쪽을 향해 분비되므로(abluminal secretion) 혈장 내 농도는 매우 낮은 편이다. ET-1은 혈관 내피세포 외에 중추신경계의 신경세포(neuron) 및 별아교세포(astrocytes), 자궁 내막세포, 간세포, 신장의 혈관사이세포(mesangial cells), 세르톨리 세포수면무호흡증과 폐동맥 고혈압에서 엔도텔린-1의 역할

포, 유방 내피세포에서도 생성된다.

2) ET 수용체들

ET는 친수성이라 세포막을 통과할 수 없으므로, 세포 표면의 수용체에 결합함으로써 활동하게 된다. ET-1은 많은 포유류에서 A와 B 두 가지 유형의 수용체와 결합한다. 이들 수용체는 7 transmembrane G protein-coupled rhodopsin superfamily에 속한다(Arai 등 1990 ; Lippton 등 1993). A 유형의 ET 수용체(type A ET receptor : 이하 ET-A 수용체로 약함)는 정상 폐에서는 혈관과 기도 평활근에서 많이 발견되고, B 유형의 ET 수용체(type B ET receptor : 이하 ET-B 수용체로 약함)는 내피에서 가장 흔히 발견된다.

ET 수용체 생산을 조절하는 것은 대부분 ET 분비 조절 인자와 유사하다. 예를 들어, 저산소증이나 cyclosporine은 내피세포와 혈관 평활근 세포에서 각각 ET-1과 ET-A 수용체를 빨리 생성하도록 자극한다. 저산소증의 경우에는 지역 조직 관류가 증가되므로, 유익한 결과가 되지만, cyclosporine의 경우 신독성을 유발할 수도 있다. 표피성장인자, 기초 섬유모세포성장인자, cAMP, 에스트로젠은 일부 조직에서 ET-A 수용체를 상향 조절(up-regulate)하고, C유형 나트륨이뇨 호르몬, 엔지오텐신 II 및 기초 섬유모세포성장인자는 ET-B 수용체를 상향 조절한다. 반면, ET, 엔지오텐신 II, 혈소판유도성장인자(PDGF), 전환성장인자- β (TGF- β)는 ET-A 수용체를 하향 조절(down-regulate)하고 cAMP와 카테콜아민은 ET-B 수용체를 하향 조절한다.

(1) ET-A 수용체

ET-A 수용체들은 ET-3보다 ET-1과 ET-2에 대한 결합 친화력이 더 높고 혈관 평활근 세포와 심장 근육세포들에서 풍부하게 표현된다. ET-A 수용체들은 ET-1의 혈관수축 작용을 증대한다. 활성화된 수용체들이 phospholipase C를 자극하여 inositol 1,4,5-triphosphate와 diacylglycerol을 형성하는데, inositol 1,4,5-triphosphate는 세포내 칼슘 농도를 증가시켜 혈관수축을 일으킨다. NO는 세포내 칼슘이 기저 농도로 회복되도록 하여 혈관수축 기간을 단축할 수 있다.

(2) ET-B 수용체

ET-B 수용체는 ET-A 수용체와 달리 3개의 동종 펩티드(isopeptide)에 대해 비슷한 친화력을 가진다. 내피세포에 주로 표현되며, 혈관 평활근 세포에 소량 존재한다. ET-B 수용체가 활성화되면, 역시 phospholipase C가 활성화되고, inositol 1,4,5-triphosphate 및 diacylglycerol이 생성되며, 칼슘을 이동시킨다. 그러나 ET-B 수용체는 억제 G

단백질(inhibitory G proteins)에도 연결되어 있어, 일부 세포에서는 cyclic AMP 생성을 억제시키고, Na-H antiporter를 활성화시킨다. 내피세포에 있는 ET-B 수용체가 활성화되면, NO에 의해 혈관확장 작용을 하게 되며, 평활근세포에 있는 ET-B 수용체가 활성화되면, 혈관수축 작용을 하게 된다.

3) 순환 내에서 ET-1의 작용(Circulatory effects of endothelin-1)

ET-1과 ET-A 수용체는 기초적인 혈관운동 긴장도(vasomotor tone) 유지 역할에 관계한다. ET-1은 가장 강력한 내인성 혈관수축 물질이다. 노르아드레날린보다 100배 더 강력한 혈관수축 작용을 한다. 이런 작용은 평활근 세포의 ET-A 수용체를 활성화시킴으로서 주로 나타난다. 그러나 관상동맥 또는 그 외 혈관 평활근 세포에 표현되는 ET-B 수용체 활성화 시에도 혈관수축에 일부 기여할 수 있다. 또한 ET-1은 노르아드레날린, 카테콜아민의 혈관수축 작용을 강화시킴으로써, 결국 ET 작용도 더욱 강화시킨다. ET는 ANP와도 상호작용을 하는데, ANP가 증가하면 ET는 cGMP 생성을 증가시켜 내인성 ANP 길항제 같은 역할을 하여 부가적인 혈관수축 작용을 한다.

ET-1은 폐 고혈압을 포함한 여러 질환의 발병기전에 중요한 역할을 한다. ET-1은 여러 유형의 세포들에서 비대 와 증식을 유도하는데, 섬유모세포 증식, 세포외기질 생성, 염증, 신경호르몬 자극에 관계한다. 그 외 NO, prostacyclin 및 혈소판활성인자 등의 생성도 자극하는데, 이들 인자들은 심혈관계에서 혈관확장 작용과 항증식 작용(antiproliferative potential)을 통해 ET-1 효과를 완화시킨다. 혈장 내 ET-1은 죽상경화증, 고혈압, 심부전 및 폐동맥 고혈압에서 상승한다.

정상적인 생리적 조건에서는, ET-A 수용체와 ET-B 수용체는 반대 기능을 한다. 평활근 세포에 있는 ET-A 수용체와 ET-B 수용체가 활성화되면 혈관 수축이 일어나는 반면, ET-B 수용체 활성화는 기관수축을 일으킨다(Lippton 등 1993). 내피세포에 위치한 ET-B수용체가 활성화되면, NO 생성이 증가되어 혈관확장이 발생하고 항증식 특성(anti-proliferative property)을 보이며, 세포자멸사(apoptosis)를 방해한다. 내피세포의 ET-B 수용체들은 폐, 신장, 간에서 순환하는 ET-1(circulating ET-1) 제거를 증대하는데, 건강한 사람에서는 성숙한 ET-1의 최고 50%, 폐동맥 고혈압 환자에서는 최고 40%가 폐 ET-B 수용체를 통해 제거된다(Dupuis 등 1996). 내피세포 ET-B 수용체 활성화는 성숙한 ET-1 생성에 필요한 ECE-1 도 억제한다.

2. OSAS에서의 ET-1의 역할

OSAS에서 ET-1을 측정된 연구들은 상충된 결과를 보여준다. OSAS 환자에서 대조군에 비해 ET-1이 의미있게 높고, 또한 CPAP 치료로 증가되었던 ET-1이 다시 감소한다는 보고도 있지만, 연구에 따라 그 결과는 매우 다양하다(Kanagy 등 2001 ; Phillips 등 1999 ; Saarelainen 등 1997). 이러한 결과의 다양성은 연구 대상 환자들의 연령이나 무호흡의 중증도 차이 때문일 수 있다. ET-1 상승은 무호흡에 따른 반복적인 저산소증에 의해 ET-1의 합성과 분비가 증가되었기 때문으로 생각된다. 쥐를 대상으로 한 연구에서, 간헐적인 저산소증과 고이산화탄소혈증에 반응하여 혈장 ET-1과 혈압이 모두 상승하는 결과를 볼 수 있었다(Kanagy 등 2001). 그러나 또 다른 몇 연구에서는 OSAS와 ET-1 상승 사이의 연관관계를 발견할 수 없었다(Grimpen 등 2000 ; Moller 등 2003). 이들 연구에서 특기할 만한 것은 대부분의 환자군과 대조군에서 고혈압이나 심혈관 질환의 병력을 동반하고 있다는 점이다. 즉, 양 군 모두에서 이미 내피 기능 장애가 존재했을 가능성이 있으므로, 두 군 사이에서 ET-1 수치의 의미 있는 차이를 발견할 수 없었을 것으로 보인다. 그러나 또 다른 연구에서는 혈장 big ET-1이 치료받지 않은 OSAS 환자에서 증가하는데, 장기간 CPAP 치료로 호전되었다는 보고도 있다(Jordan 등 2005). 최근의 한 연구에서는 경증의 OSAS에서는 ET-1 수치가 상승하지 않지만, 중등도 또는 중증 OSAS 환자에서 ET-1 수치가 상승하며, 야간의 ET-1 수치와 무호흡-저호흡지수의 의미 있는 양의 상관관계를 보여주었다. 이 연구에서는 심혈관 질환이 없었던 건강 대조군과 고혈압을 동반하지 않은 OSAS군, 고혈압을 동반한 OSAS군으로 세분하여 연구하였고, ET-1의 짧은 반감기를 고려하여 수면 시간 중 2시간 간격으로 ET-1을 측정된 점이 이전 연구들과 차이를 보인다(Gjorup 등 2007). 이렇게 연구 결과가 다양하긴 하지만, ET-1의 혈관수축 작용과 분열촉진 효과(mitogenic effects)는 수면 무호흡 환자에서 심혈관계 질환 합병의 위험을 증가시키는데 중요한 역할을 할 것으로 보인다.

3. 폐 고혈압에서 ET-1의 역할

ET-1은 강력한 혈관수축 물질로서 폐 동맥압을 상승시켜, 폐 고혈압을 유도할 수 있다. 이러한 혈관수축 작용 외에 트롬복산(thromboxane) 생성 자극 및 폐 기관지 평활근 세포에 있는 트롬복산 수용체 활성화를 통해 기관수축을 유발함으로써 폐 고혈압 발생을 유도할 수 있다(Schumacher 등 1990). 천식 환자들의 기관폐포 세척액에서 정상인이나 기관지염 환자에 비해 높은 ET-1 농도를 관찰할 수 있고, 특발

성 폐섬유화증 환자의 폐와 일차성 폐동맥 고혈압 환자의 혈관 내피 세포에서도 ET-1 mRNA와 ET-1 증가를 볼 수 있다.

Giaid 등은 면역염색을 이용하여 건강인, 폐 고혈압 없이 폐 질환을 앓고 있는 환자 및 다양한 원인의 심한 폐 고혈압 환자들에서 폐혈관의 ET-1 분포를 비교하였더니, 건강인과 폐 질환 환자들에서와는 달리 폐 고혈압 환자의 폐혈관에서 ET-1 면역염색 반응이 현저히 증가하는 것을 보고하고 있다(Giaid 등 1993). 지속적 폐 고혈압으로 고통 받는 신생아 혈액에서도 ET 농도 증가가 관찰된다(Rosenberg 등 1993). 이러한 결과들은 폐 혈압의 상승이 ET 합성 증가에 일조하여 혈관 개형과 혈관수축을 활성화 시킨다는 생각과 일치한다. ET는 혈관 긴장도와 구조에 복합적인 효과를 가져서, 다양한 압력 및 유량 변화에 적응하여 생리적-병리적인 혈관 개형에 일조할 것으로 추측된다.

ET 증가는 폐 혈압을 상승시키고, 또한 폐 혈압 상승은 ET 생성을 다시 증가시키는 순환 구조를 만듦으로써, ET는 폐 고혈압을 지속시키는데 결정적 역할을 할 수 있을 것으로 보인다.

4. OSAS와 PHT의 연관관계 및 ET-1의 역할

수면과 연관된 호흡장애 및 야간 저산소혈증이 폐 혈역학에 미치는 영향은 오랫동안 주목받아 왔다. 1947년 Motley 등은 10% 산소를 함유한 혼합가스를 흡입시켜서, 폐 동맥압 상승을 유도했더니 시간이 흐르면서 저산소성 혈관수축이 일어났고 이것이 폐혈관 개형과 PHT 발생에 일조하는 것으로 보고하였다. OSAS에서도 반복적인 상기도 폐쇄와 산소포화도 저하가 일어나므로, 만성적인 폐동맥압 상승의 병태생리적 기초가 될 것으로 여겨지지만, OSAS가 PHT 발생에 있어 어떤 역할을 하는지 알아내기가 쉽지 않다. 그 이유는 첫째로, OSAS 환자에서 PHT를 진단한 방법이 여러 연구들에서 서로 다른 경우가 많아 제한점이 있다. PHT를 진단하기 위해서는 우측 심도자술을 통해 평균 폐동맥압이 안정 시 25 mmHg 이상인 경우로 정의하고 있는데, 실제로 침습적 진단방법인 심도자술을 시행하기 쉽지 않아, 심초음파검사서로 대체하는 경우가 많다. 두 번째로 PHT와 OSAS는 비만, 고령 등 공통적인 위험 인자를 공유하기 때문이며, 셋째로 종점(end point)을 비교할 만한 적절한 대조군을 찾기가 어렵기 때문이다.

OSAS 환자에서 PHT의 유병률을 조사했더니, 17~79%로 유병률 보고에 있어 편차가 심하고(Alchanatis 등 2001 ; Arias 등 2006 ; Bady 등 2000 ; Chaouat 등 1996 ; Fletcher 등 1987 ; Krieger 등 1989 ; Laks 등 1995 ; Podszus 등 1986 ; Sajkov 등 1994 ; Sajkov 등 1999 ; San-

ner 등 1997 ; Tilkian 등 1976 ; Weitzenblum 등 1988), 심폐질환을 이미 동반하고 있었던 OSAS 환자들이 대상군에 포함되어 있어서 OSAS와 PHT 사이의 연관성에 대해 결론내리기가 어려웠다. 그러나 이후 심폐질환이 동반되지 않은 OSAS 환자들을 대상으로 한 연구들이 진행되었고, 그 결과 OSAS 환자의 20%~40%에서 PHT가 동반됨을 알 수 있었다(Alchanatis 등 2001 ; Arias 등 2006 ; Bady 등 2000 ; Sajkov 등 1994 ; Sajkov 등 1999 ; Sanner 등 1997). 이런 결과들로 볼 때 OSAS가 PHT와 밀접한 연관 관계가 있음을 알 수 있다. OSAS와 만성 폐쇄성 폐질환이 중복된 중첩증후군 환자에서는 저산소혈증이 각각의 단독 질환만 있을 때에 비해 심할 것으로 예상되고 PHT의 유병률도 더 높을 것으로 기대되는데 Chaouat 등의 연구에서는 36% 정도의 유병률을 보고하고 있어, OSAS 단독에 비해 PHT 동반 비율이 예상보다 높지 않았다(Chaouat 등 1995 ; Choi 2008). 그러나 중첩증후군에서는 OSAS만 있는 경우에 비해 PHT와 함께 우심 부전을 동반하는 경향이 높다.

PHT 발생의 가장 큰 원인은 저산소혈증에 의한 폐혈관 수축으로 본다. OSAS는 야간에만 발생하는 간헐적인 저산소혈증을 가지므로, 주간 저산소혈증 없이 과연 PHT 발생의 위험인자가 될 수 있을지 의문스러웠고, 이에 대한 논란이 있어왔다. 그러나 3개월에서 6개월간의 지속양압치료(continuous positive airway therapy ; 이하 CPAP으로 약함) 후 폐 동맥압을 측정했더니, CPAP 전에 비해 현저히 폐 동맥압이 감소하는 연구 결과가 나오으로써, 반복적인 무호흡과 야간의 간헐적 저산소혈증 만으로도 PHT를 유발시킬 수 있음을 알게 되었다(Arias 등 2006 ; Sajkov와 McEvoy 2009).

OSAS가 PHT를 일으키는 기전을 이해하기 위해, PHT를 동맥모세혈관 PHT(precapillary pulmonary hypertension), 모세혈관 PHT(capillary pulmonary hypertension), 정맥모세혈관 PHT(postcapillary pulmonary hypertension)로 구분하여 연구했는데, OSAS 환자에서 precapillary PHT가 주된 기전이라는 결과도 있고, postcapillary PHT가 주된 기전이라는 결과도 있어서, OSAS가 PHT를 유발하는 기전은 아직 명확하지 않다. 중증의 OSAS환자는 좌심실 확장기 기능이상이나 좌심방 확장을 동반하는 빈도가 높고, 이로 인해 정맥모세혈관 PHT를 유발할 수 있는 것으로 본다. 그러나 Sajkov 등은 이러한 좌심장 기능 이상이 동반되지 않더라도 폐순환 자체가 더 경직되고 리모델링되어 있어 동맥모세혈관 PHT가 발생할 수 있음을 보고하고 있다(Sajkov 등 1999). 이러한 폐순환 이상에는 내피세포 기능 이상이 연관되어 있고, ET-1과 NO가 중요한 역할을 한다. 한편, 중증의 OSAS 환자는 심한 야간 저산소혈증으로

인해, 적혈구 증가증(polycythemia) 범주에 포함될 정도는 아니라 하더라도 혈액색소가 증가하고 혈액의 점성이 높아지므로, 이것도 PHT 발생에 연관될 것으로 보는 견해가 있다(Choi 등 2006 ; Hoffstein 등 1994). 세계보건기구(WHO)의 최신 PHT 임상분류를 소개하면, 1군 폐동맥고혈압, 2군 좌심질환에 기인한 폐고혈압, 3군 폐질환이나 저산소증에 기인한 폐고혈압, 4군 만성적인 폐혈전색전증에 의한 폐고혈압, 5군 불명확한 여러 기전에 의한 폐고혈압으로 분류된다. 3군에는 만성폐쇄성폐질환, 간질성 폐질환, 제한성 및 폐쇄성 혼합유형의 기타 폐질환, 수면과 연관된 호흡장애, 폐포저환기 질환, 만성적 고산지대 노출, 발달장애가 속한다(Barst 등 2004 ; McQuillan 등 2001 ; Simonneau 등 2009). 이처럼 수면 무호흡을 포함한 수면과 연관된 호흡장애가 세계보건기구에 의한 최신 PHT 임상 분류상 원인 질환으로 엄연히 등재되어 있어, 향후 OSAS와 PHT의 상호 연관관계에 대해 더 많은 관심을 가져야겠다.

5. OSAS에 동반된 PHT의 치료

수면 중 기도 폐쇄에 대해서는 가장 흔히 사용되고 효율적인 치료 방법이 CPAP이다. CPAP 치료 시 야간의 교감신경 활성도를 떨어뜨릴 수 있고, 수면 중 혈압 상승을 둔화시킨다. PHT 환자에서 CPAP 효과에 대한 연구 자료는 제한적이다. CPAP 치료가 폐 동맥압을 떨어뜨리는 데는 중등도의 효과가 있으나 PHT와 우심장 기능에 대한 CPAP 치료의 중요성을 연구한 자료는 아직 부족하다. CPAP의 치료 효과를 보완하기 위한 약물치료로 고려되는 것이 선택적 ET-1 수용체 길항제이다.

ET-1은 PHT 환자의 폐와 혈장에서 과 발현되는 강력한 혈관수축물질이고, ET-1의 과잉 생성은 PHT의 발생 병인에서 중요한 인자로 밝혀지면서 ET-1 수용체 길항제는 PHT에서 중요한 치료적 접근으로 대두되어 왔다. ET-1 수용체 길항제의 개발은 계속되고 있으며, 아직까지는 일차성 PHT와 공피증과 연관된 PHT에서 ET-1 수용체 길항제의 효과가 인정되고 있다.

OSAS에 동반된 PHT에서의 ET-1 수용체 길항제의 치료 효과에 대해서는 앞으로 연구가 필요하겠다.

결 론

OSAS는 다양한 심혈관계 합병증을 동반한다. 전신성고혈압, 심부정맥, 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등의 합병증에 대해서는 많은 연구가 있어 왔으나, PHT 발생의 병리기전으로 OSAS가 어떤 역할을 하는 지에 대해서는 아직 체계

화된 연구가 부족하다. 최근 OSAS가 내피세포 기능 이상과 독립적으로 연관됨이 보고되었고, PHT 발생에서도 내피세포 기능 이상이 매우 중요한 역할을 한다는 것을 알게 되면서, OSAS 환자에서 PHT 발생 시 내피세포 기능 이상이 매우 큰 역할을 할 것으로 보인다. 본 종설에서는 내피세포에서 분비되는 강력한 혈관수축물질인 ET-1 이 OSAS와 PHT에서 어떤 역할을 하는 지를 정리해 보았다.

향후 OSAS 환자에서 PHT 동반시 CPAP 치료와 더불어 선택적 ET-1 수용체 길항제의 치료 효과에 대해서도 연구가 따라야겠다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 · 폐 고혈압 · 내피 기능 이상 · 엔도텔린-1.

REFERENCES

- Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-572
- Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:730-732
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-1113
- Bady E, Achkar A, Pascal S. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-939
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (12 Suppl S) :40S-47S
- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoudaza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1995;151:82-86
- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-386
- Choi JB, Loredi JS, Norman D. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit. *Sleep Breath* 2006;10:155-160
- Choi JH, Lee SH, Shin C. Pathogenesis and mechanism of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Psychophysiol* 2005;12:105-110
- Choi Y. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Psychophysiol* 2008;15:67-70
- Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94:1578-1584
- Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:525-533
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739
- Gjorup PH, Sadauskienė L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of di-

- sease. *Am J Hypertens* 2007;20:44-52
- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:200-206
- Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuss G, Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000;15:320-325
- Hoffstein V, Herridge M, Mateika S. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 1994;106:787-791
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya S, Miyauchi T, Goto K, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-2867
- Ip MSM, Tse H-F, Lam B, Tsang KWT, Lam W-K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-353
- Joo S, Shin C. Sleep-disordered breathing and metabolic dysfunction. *Sleep Med Psychophysiol* 2005;12:17-22
- Jordan W, Reinbacher A, Cohns S. Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides* 2005;26:1654-1660
- Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2001;37:511-515
- Kang HH, Lee SH. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Sleep Med Psychophysiol* 2009;16:61-64
- Karen AF, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res* 2001;2:90-101
- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Pharm DBSc, Haynes WG, Winnicki M, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-2610
- Krieger J, Sforza E, Apprill M. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-737
- Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:535-541
- Lee SH. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Sleep Med Psychophysiol* 2007;14:73-78
- Lipton HL, Hauth TA, Cohen GA, Hyman AL. Functional evidence for different endothelin receptors in the lung. *J Appl Physiol* 1993;75:38-48
- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802
- Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:555-581
- Moller DS, Lind P, Stunje B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 2-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-280
- Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure-possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-Dimethylarginine. *Circ J* 2005;69:221-226
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-140
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-66
- Podszus T, Bauer W, Mayer J. Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin Wochenschr* 1986;64:131-134
- Remuzzi G, Perico N, Benigni A. New therapeutics that antagonize endothelin: promises and frustrations. *Nature* 2002;1:986-1001.
- Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993;123:109-114
- Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997;5:115-118
- Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:416-422
- Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:363-370
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1518-1526
- Sanner BM, Doberauer C, Konermann M. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2483-2487
- Schumacher WA, Steinbacher TE, Allen GT, Ogletree ML. Role of thromboxane receptor activation in bronchospastic response to endothelin. *Prostaglandins* 1990;40:71-79
- Shahar E, Whitney CW, Redline S. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25
- Simonneau G, Rubins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:(1 Suppl S):S43-S54
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717
- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85:714-719
- Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-349
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;31:411-415