

# 폐쇄성 수면무호흡증의 치료에 사용되는 하악전방이동장치-‘바이오가드’의 안전성과 유효성 검증을 위한 전향적, 다기관, 단일군 및 비열등성 연구

## Safety and Efficacy of the Mandibular Advancement Device ‘Bioguard’ for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea : A Prospective, Multi-Center, Single Group, and Non-Inferiority Trial

김형욱<sup>1</sup> · 황청풍<sup>2</sup> · 은헌정<sup>1</sup>

Hyoung Wook Kim,<sup>1</sup> Chungpoong Hwang,<sup>2</sup> Hun Jeong Eun<sup>1</sup>

### ■ ABSTRACT

**Objectives:** The purpose of this study was to estimate the safety and efficacy of a mandibular advancement device (MAD), ‘Bioguard,’ for the treatment of obstructive sleep apnea (OSA).

**Methods:** In this 5-week prospective, multi-center, single group, and non-inferiority trial, patients who chose ‘Bioguard’ as their treatment option were evaluated using both questionnaires (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth sleepiness scale (ESS)) and polysomnography (PSG) (apnea hypopnea index (AHI), oxygen saturation). All patient data, including clinical records, PSG studies (both pre- and post-treatment), and adverse events (AEs), were reviewed and analyzed.

**Results:** Results were obtained for 59 of 62 patients (95.16%). No significant difference in success rate was found between the MAD treatment and surgical treatment (95% CI). AHI, PSQI, ESS and oxygen saturation demonstrated significant improvement ( $p < 0.001$ ) after MAD treatment, and 39 of 62 patients (62.9%) reported 85 AEs. 79 of the 85 AEs (91.8%) were mild cases, and there were no severe AEs related to the MAD treatment.

**Conclusion:** The MAD ‘Bioguard’ should be considered as an alternative treatment option for OSA patients. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2016 ; 23(2) : 84-92**

**Key words:** Sleep · Obstructive sleep apnea · Oral appliance · Mandibular advancement.

84

## 서 론

폐쇄성 수면무호흡증(OOSA, Obstructive Sleep Apnea)은 수면 중 상기도의 부분적 또는 완전 폐쇄로 인해 수면이 이어지지 않고 분절되어 자주 각성되고 만성 저산소증을 유발하는 호흡장애로, 중년여성의 2%, 남성의 4%에서 관찰되는 비교적 흔한 질환이다. 증상이 지속되는 경우 반복적인 상부기도의 폐쇄, 흉강 내 압력변동의 증가와 빈번한 수면 중 각성으로 인해 수면의 질을 떨어뜨리고 만성 저산소증을 유발하여 주, 야간으로 다양한 증상을 유발하는데 낮에 졸립고 피로한 증상 및 기상 시 깨어나지 못한 느낌, 신경인 지적인 기능장애 등을 호소하거나 고혈압, 허혈성 심장질환, 뇌졸중 등과 같은 심혈관계질환 등의 증상을 악화시킬 수 있으며 심한 경우 사망의 위험을 증가시키는 독립적인 위험인자가 될 수도 있다(Philips와 Kryger 2005 ; Shahar 등 2001 ; Yoon과 Jeong 2001).

**Received:** December 7, 2016 / **Revised:** December 21, 2016

**Accepted:** December 21, 2016

이 논문은 보건복지부 보건 의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 A120053).

<sup>1</sup>예수병원 정신건강의학과

Department of Neuropsychiatry, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

<sup>2</sup>(주)수면과 건강

Sleep & Health Co.ltd, Jeonju, Korea

**Corresponding author:** Hun Jeong Eun, Department of Neuropsychiatry, Presbyterian Medical Center, 365 Seowon-ro, Wansan-gu, Jeonju 54987, Korea

Tel: 063) 230-1551, Fax: 063) 230-1568

E-mail: pmcnp96@gmail.com

발하는 호흡장애로, 중년여성의 2%, 남성의 4%에서 관찰되는 비교적 흔한 질환이다. 증상이 지속되는 경우 반복적인 상부기도의 폐쇄, 흉강 내 압력변동의 증가와 빈번한 수면 중 각성으로 인해 수면의 질을 떨어뜨리고 만성 저산소증을 유발하여 주, 야간으로 다양한 증상을 유발하는데 낮에 졸립고 피로한 증상 및 기상 시 깨어나지 못한 느낌, 신경인 지적인 기능장애 등을 호소하거나 고혈압, 허혈성 심장질환, 뇌졸중 등과 같은 심혈관계질환 등의 증상을 악화시킬 수 있으며 심한 경우 사망의 위험을 증가시키는 독립적인 위험인자가 될 수도 있다(Philips와 Kryger 2005 ; Shahar 등 2001 ; Yoon과 Jeong 2001).

치료는 진단적 검사와 환자의 나이, 직업, 전신상태, 수면 무호흡의 정도, 비강, 구강 및 인후부의 구조, 주간 증상 및 심폐기능 등을 고려해 환자에게 가장 적합한 치료방법을 선택하게 된다. 현재까지 알려진 코골이와 OSA의 치료법으로

는 수술적 방법과 비수술적 방법인 지속적상기도양압술(Continuous positive airway pressure, CPAP) 또는 구강 내 삽입장치가 있다(Sher 등 1996 ; Richard 등 2009 ; Lam 등 2007 ; Barnes 등 2004 ; Barthlen 등 2000). 수술적 방법은 비가역적이고 전신마취에 따르는 합병증의 위험성이 있다. 비수술적 치료법 중 CPAP은 수면 중 코에 착용 하는 마스크를 통해 지속적으로 공기를 불어넣어 수면 중 상기도가 막혀 발생하는 코골이와 OSA의 증세를 호전시키는 원리로 지속적으로 사용할 수만 있다면 치료효과가 100%로 가장 좋은 것으로 선행연구를 통해 알려져 있지만 사용 중 비강 충혈, 콧물, 기침, 구강이나 비강 건조 및 마스크 착용에 따른 불편감 및 폐쇄 공포감, 고가인 장비의 구입부담과 소음 및 이동성이 제한되는 단점 등으로 인해 환자의 순응도가 29~83%까지 다양한 것으로 알려져 있다(Sucena 등 2006 ; Weaver 등 2008 ; Gagnadoux 등 2009).

수술 자체를 기피하는 환자, 수술 효과의 지속성에 대해 의심을 가지는 환자와 CPAP의 낮은 순응도 등의 단점을 보완하기 위한 치료 방법으로서 구강 내 삽입장치인 하악전방 이동장치(mandibular advancement device, MAD)가 있으며 이는 구강 내에 장착함으로써 상기도 내강을 넓혀주는 원리이다. MAD의 OSA 치료 성공률은 31~66%로 CPAP보다 낮으나 사용이 간편하고 소음이 없으며, 착용이 가역적이고 비침습적인 것 등의 장점이 있어 환자의 순응도가 높고 특히 경도 및 중등도 정도의 환자에게는 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있다(Lee 등 2009). 하지만 국내에서 의료가 기로서 MAD의 안정성과 유효성을 확인한 연구는 없었다.

이에 본 연구를 통해, MAD의 한 형태로 국내에서 유일하게 의료가 기로서 인종된 제품인 '바이오가드'((주)수면과 건강, 전주시, 한국)의 안전성과 유효성을 확인하여 OSA의 다른 치료방법을 대체할 수 있는 치료법으로서의 가능성을 확인하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구에서는 코골이 또는 수면무호흡증을 주소로 3개의 대학병원에 내원한 환자를 대상으로 자원자를 모집하였다. 연구의 선정 및 제외기준을 만족한 62명을 대상으로 MAD를 적용하였다. 본 연구는 분당서울대병원에서 31명(50.0%), 서울대병원에서 21명(33.4%) 그리고 전북대학교병원에서 10명(16.6%)이 모집되었고, 연구에 참여한 62명 중 2명은 MAD 적응의 어려움으로 중도 탈락하였으며 1명은 내원하지 않아 총 3명을 제외한 59명(95.2%)이 연구를 계획에 따

라 종료하였다. 본 연구의 대상은 20세 이상의 성인, 수면다원검사를 통해 수면무호흡지수(AHI)가 15회/시간 이상인 경우, 본 임상 시험의 목적, 방법, 효과 등에 대한 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의서에 서명한 경우, 임상시험을 수행하고 진행하는데 있어 의사소통에 문제가 없는 경우, 하악을 최소 3 mm 전방으로 내미는 것이 가능한 경우에 해당하는 경우에 선정하였다.

연구에 사용되는 MAD 제품의 재질 및 물질 등에 과민 기왕력이 있는 경우, 현재 다른 연구에 참여 중이거나, 본 연구에 등록되기 전 1개월 이내에 다른 연구에 참여한 적이 있는 경우, 치주질환 또는 치아우식이 있어 치료가 요하는 경우, 구토반사가 심하여 MAD 착용이 어려운 경우, 수면 검사 시 중추성 수면 무호흡증이 명백한 경우, 상악 또는 하악내 치아가 8개미만으로 MAD 착용을 적절히 유지할 만큼 충분한 치아를 가지고 있지 않은 경우, 측두 하악관절 장애로 MAD 착용이 어려운 경우, 편도의 비대로 기도가 50% 이상 막혀있는 경우는 연구 대상자 선정에서 제외하였다.

### 2. 연구방법

특별히 심각한 이상반응이 예상되지 않는 MAD를 무작위 배정하는 것은 피험자등록의 어려움 뿐 만 아니라 윤리적으로 적절치 않다고 판단되며 이러한 방법상의 경우는 수술 치료군과 MAD 사용 군 배정 시 환자 선택에 있어 bias가 발생할 가능성이 많으므로 오히려 이러한 'selection bias'를 예방하고 '윤리적 문제'를 해결하기 위해 본 연구에서는 MAD를 적용하는 시험군을 단일군으로 하여 수술적 치료 효과에 대해 이미 널리 알려진 선행연구들의 결과를 비교하는 디자인으로 설계되었다.

#### 1) 피험자수 산정 및 선행연구의 근거

선행연구에서 얻어진 수술 치료법의 효과를 간접적으로 고려하여 '바이오가드'의 단일군임상시험을 설계할 때 수술 치료법과 우월성, 수술 치료법과의 비열등성 시험을 고려할 수 있는데 본 연구는 현재 임상적 유효성과 안전성에 대한 평가가 되지 않고 있는 MAD의 최소한 임상정보를 확인하기 위하여 계획된 연구로 기존 수술 치료법과의 우월성 또는 비열등성 비교 모두를 고려할 수 있으나, 최소한의 임상적 유효성에 대한 정보를 얻는 것에 집중하여 비열등성 검정을 적용하기로 하였다.

수술 치료법의 효과에 대한 선행연구 리뷰(Sher 등 1996)에서 177명의 연구결과에 대해 메타분석을 수행하였는데, 이때 수술의 위치와 상관없이 수술 치료법의 성공률은 45.0%로 보고하고 있었다.

가설은  $H_0 : p_s - p_m \geq \delta$  vs  $H_1 : p_s - p_m < \delta$ 로 설정하였다.  $p_s$ 는 수술치료법의 성공률이며 단일군 검정이므로 여기서는 상수 값이 된다.  $p_m$ 는 바이오가드의 성공률,  $\delta$ 는 무시할 만한 차이가 된다. 유의수준 2.5%(단측검정), 검정력은 80%이었으며 효과추정은 다음과 같다. 효과 추정은 수술치료법의 치료성공률( $p_s$ ) 45.0%, 위의 효과추정에 근거하여 바이오가드의 치료성공률( $p_m$ ) 54.0%, 비열등성 마진( $\delta$ ) 10%로 설정하였다. 설정에 의해서 연구대상자수는 다음의 공식으로 계산되었다.

$$n = \frac{(Z_\alpha - Z_\beta)^2 p_m (1 - p_m)}{[p_s - p_m] - \delta} = \frac{(1.96 + 0.842)^2 0.54(1 - 0.54)}{[(0.45 - 0.54) - 0.10]^2} \approx 55$$

결과적으로 본 연구에서는 총 55명의 연구대상자가 필요하게 되며, 약 10%의 중도탈락을 고려하여 62명을 등록하기로 하였다.

## 2) MAD의 적응

피험자는 기기 착용 후 1~2주 간격으로 병원을 방문하게 되며 각 방문 시 개인맞춤형 기기의 특성에 따라 필요 시 추가 맞춤(fitting)을 하게 되고 이상반응을 포함한 안전성 평가를 실시하였다.

## 3) 야간수면다원검사

야간수면다원검사를 피험자 선정 과정에서 한차례, MAD 착용 후 5주 뒤 총 2회를 시행하였다. 야간수면다원검사는 Compumedics의 Profusion PSG3(서울대병원), Resmed의 Embla N-7000(분당서울대병원), Resmed의 Embla S-7000(전북대병원)을 이용하였다. 뇌파, 안전도, 근전도, 심전도, 동맥혈 산소포화도, 복부와 흉부의 호흡운동, 호흡기류, 코골이, 몸의 자세 및 수면무호흡지수 등을 측정하였다. 수면다원검사의 판독기준은 미국수면의학회(American Academy of Sleep Medicine, AASM) Scoring Manual 2012년 판을 기준으로 적용하였다.

## 4) 유효성 평가

MAD 사용 전후의 AHI 변화와 문헌을 통해 이미 널리 알려져 있는 수술 치료 후의 AHI 결과를 비교하여 평가하였다.

### (1) 일차 결과변수의 평가

치료 후 5주시점에 아래의 정의에 따라 치료 성공률을 평가하였다. 치료의 성공은 수면무호흡지수(apnea and hy-

popnea index, AHI)가 10 이하이고, 치료 후의 AHI를 기저치와 비교하여 50% 이상 감소한 경우로 정하였다. 치료 성공률은 '치료에 성공한 피험자의 수/MAD 착용 치료를 받은 피험자의 수'로 정하였다.

### (2) 이차 결과변수의 평가

치료 전과 치료 후 5주시점에 수면의 질, 주간 졸림증, 산소포화도, 코골이 비율을 평가하였다.

#### ① 수면의 질(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

PSQI는 수면의 질을 평가하기 위한 7가지 항목(주관적 수면의 질, 수면잠복기, 수면시간, 수면능력, 수면방해정도, 수면제 복용, 주간활동장애)으로 구성된 설문지로, PSQI의 총점은 0점에서 21점까지이며 총점이 5 점 이상인 경우 수면의 질이 좋지 않은 것으로 분류하였다(Sohn 등 2012).

#### ② 주간 졸림증 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS)

ESS는 일상생활에서 잠들 수 있는 8가지 상황으로 구성되어 주간 수면과다를 평가하는 설문지로, 총점이 10점 이상일 경우 주간 졸림증이 있는 것으로 분류하였다(Cho 등 2011).

#### ③ 산소포화도(%)

산소포화도란 혈중에 산소가 녹아있는 비율(%)을 말하며, OSA 환자의 경우 반복적인 상부기도 협착이 일어나고 이로 인해 공기흐름이 원활하지 못하게 되어 혈중 산소포화도가 떨어지게 된다. 따라서 본 연구에서는 치료 전과 후의 수면 중 최저 산소포화도를 비교하여 MAD 착용 후 상부기도 협착의 완화정도를 평가하였다.

#### ④ 코골이비율(%)

코골이비율은 야간수면다원검사를 실시하는 동안 마이크로폰을 이용하여 코고는 소리를 전기적 신호로 바꾸어 기록하여 치료 전과 후의 코골이비율을 측정하는 것이다. 코골이비율 역시 치료 전과 후의 상태를 비교하여 코골이의 호전정도를 평가하였다.

## 5) 안전성평가

MAD 착용 전에 관찰되지 않았고 착용 후 발생한 모든 바람직하지 않은 의학적 소견을 이상반응으로 분류하였다. 이상반응의 정도를 경증, 중등증, 중증으로 분류하고 용어 의사용은 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 '우선순위용어(Preferred term, PT)' 및 '신체기관계분류(System organ classes, SOC)'를 기준으로 하였다.

## 6) 통계적 방법

### (1) 유효성 평가

#### ① 일차유효성평가

앞에서 기술한 치료 성공의 정의를 기초로 비열등성 검정을 수행하였다. 비열등성 검정은 성공률 추정치 ePM 이라고 할 때,  $PS(= 0.45) - PM$ 의 95% 양측 신뢰구간을 계산하여 그 상한치가 0.1보다 작으면 수술 치료법에 비하여 MAD가 비열등하다고 판단하였으며, 그렇지 않을 경우 MAD는 수술 치료법과 비교하여 비열등하지 않다고 판단하였다. 이와 같은 비열등성 검정 이외에 AHI 점수의 기저 및 5주 후 점수의 차이에 대한 paired t-test를 통하여 검정하였다.

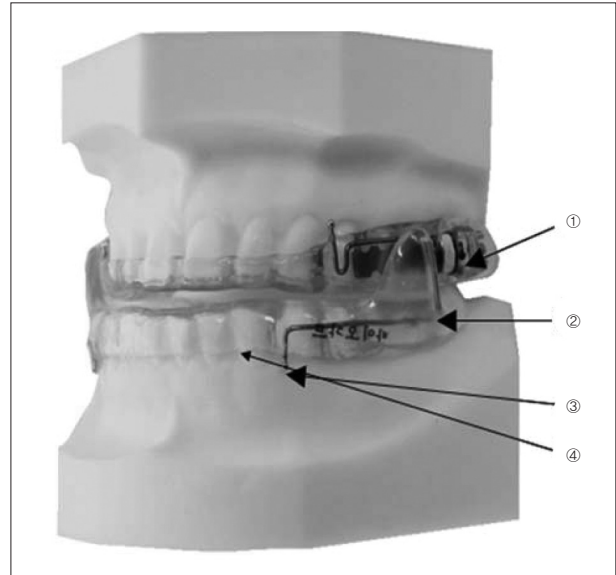
#### ② 이차유효성평가

PSQI와 ESS의 변화를 평가하기 위해 baseline 및 5주 후의 변화에 대해 paired t-test를 시행하였다. 또한 ESS점수 10이상 그리고 미만으로 범주화하여 기저 및 5주간의 변화 양상을 평가하기 위해 McNemar's test를 시행하였다. 산소포화도는 야간수면다원검사서 측정되는 평균, 최대, 최소 산소포화도 및 코골이 비율의 기저 및 5주 후의 변화에 대한 paired t-test를 시행하였다.

## 7) 바이오가드의 구조 및 기능

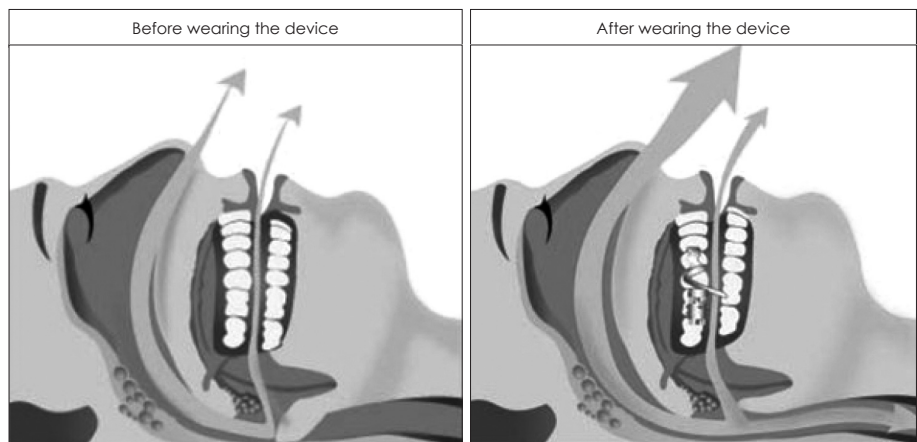
MAD의 한 형태로 국내에서 제작되어 의료기기로 인정 받은 제품인 '바이오가드'는 수면 중 여러 가지 원인으로 기도가 협착되어 코골이 및 폐쇄성수면무호흡증이 발생하는 것을 방지하기 위하여 고안된 구강내 삽입장치로 수면 중에만 구강 안에 착용하고 수면을 취하게 된다. 상악과 하악에 각각 고정되는 본체(body), 하악의 전방정도를 조절하는 조절스크류(adjustment screw)와 조절스크류 키, 상악과 하악이 맞물릴 수 있도록 하는 돌출경사판(protruding swash plate), 그리고 필요시 상악과 하악을 고정하기 위해 고무줄

을 걸 수 있는 고리(ring)로 구성되어 있다(Figure 1). 기존의 제품들은 하악의 전방돌출 정도가 고정되어있거나 전방으로만 돌출 조절이 가능한 반면 '바이오가드'는 하악의 전방 및 후방으로의 이동 조절이 가능하도록 설계되어 있다. 즉, 상악과 하악에 조절스크류를 통해 각 피험자에 맞게 하악 전방의 정도가 셋팅 된 각각의 본체를 착용하면 상악부의 스크류와 하악부의 경사판이 서로 맞물려 하악을 전방



**Figure 1.** Bioguard-a product of mandibular advancement device. ① Adjustment screw : It is a stainless steel calibration screw. It is embedded in the body on the cheek side of the maxillary molars. It serves to adjust the position of the mandible forward or backward. ② Protruding swash plate : It is attached to the mandibular body in the form of embedding stainless steel in acrylic resin. It has a protruding shape so that it can come into contact with the screw of the maxilla. This allows the position of the mandible to be set on the maxillary screw. ③ Ring : It is made of stainless steel wire. If the mouth is open, two rings of each of the left and right sides are attached to the cheek of the maxilla and mandible so that the rubber band can be hooked. ④ Body : It was made by polymerizing with acrylic resin. It covers the gingiva of the entire tooth of the maxilla and mandible. It serves to keep the device well in the mouth.

**Figure 2.** Pictures of before and after wearing of Mandibular Advancement Device. Before wearing the device After wearing the device.



으로 유도하게 되고, 구조적으로 아래턱이 전방으로 유도되면서 기도가 확장되는 원리이다(Figure 2).

### 8) 임상시험 심사위원회(IRB, Institutional Review Board)

국내법규에 따라 임상시험계획서 및 관련서류를 해당 연구 병원 IRB와 식약청에 본 연구에 대한 계획서를 제출하여 승인을 받았다(식약청 제 289호, 서울대병원 1111-053-386, 분당서울대병원 E-1111-668-003, 전북대학교병원 CUH 2012-05-004).

## 결 과

### 1. 피험자의 일반적 특성

본 연구의 전체 참여자 62명 중 남자는 53명(85.5%)으로 대부분을 차지하고 있었으며 여성은 9명(14.5%)이었다. 피험자의 연령은 21세부터 70세까지 다양하였으며, 평균연령은  $52.7 \pm 9.7$ 세이었다. 전체 피험자 62명 중 12명(19.4%)은 흡연 중에 있었으며, 과거 흡연자도 30명(48.4%), 흡연 무경험자는 20명(32.2%)이었다. 현재 음주를 하고 있는 경우는 43명(69.4%), 과거 음주력이 있는 경우는 3명(4.8%), 음주 무경험자는 16명(25.8%)이었다. 피험자의 평균 신장(최소~최대) 및 체중(최소~최대)은 각각  $168.0 \pm 7.4$  cm (150~186 cm),  $72.7 \pm 11.9$  kg (40.8~105 kg)으로 나타났으며, 평균 체질량지수(BMI, body mass index)는 최소16에서 최대35이었고 평균 BMI는  $25.7 \pm 3.4$ 로 나타났다. 주요 수면자세는 양와위(supine position)는 35명(56.5%)이었고 측와위 26명(lateral position) 41.9%이었으며 복와위(prone position)는 1명(1.6%)이었다(Table 1).

### 2. 유효성 평가결과

#### 1) 일차 유효성 평가분석 결과

치료성공률은 54.2%(32/59명)이었다. 신뢰 구간은 0.417, 0.663으로 추정되었고 수술치료법의 성공률(45%)과의 차이는 9.2%로 나타났다. 이 때 95% 양측 신뢰구간은 0.213, 0.033으로 추정되어 95% 양측 신뢰구간 상한이 0.1을 넘지 않아 수술치료법에 비하여 비열등한 것을 확인할 수 있었

다(Table 2). AHI의 변화에 대한 결과는 기저 AHI 점수는 34.61로 매우 높은 수준의 수면 무호흡을 보고하였으나 치료 후 5주 뒤에는 AHI 평균 점수는 14.81로 낮아져 19.81의 유의한 감소가 있는 것으로 나타났다(Table 3).

### 2) 이차 유효성 평가분석 결과

#### (1) 수면의 질

PSQI의 기저치와 5주 후의 결과를 비교분석하였을 때 6.02에서 4.25로 1.77점의 유의한 변화가 있었으며( $p < 0.001$ )(Table 3), 특히 수면의 질이 좋지 않다고 판단하는 5점을 기준으로 범주화하여 분석하였을 때 수면에 문제가 있다고 판단된 피험자는 43명(71.7%)에서 22명(36.7%)로 감소하여 유의한 수면의 질 향상을 확인할 수 있었다.

#### (2) 주간 졸림증

ESS의 기저치와 5주 후의 결과를 비교분석하였을 때 8.48에서 5.55로 2.93점의 유의한 변화가 있었으며(Table 3), 특

**Table 1.** Demographic data of subjects (N = 62)

		N (%)
Sex	Men	53 (85.5)
	Women	9 (14.5)
Age	Mean $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 9.7
	Min, max	21, 70
Height (cm)	Mean $\pm$ SD	168.0 $\pm$ 7.4
	Min, max	150, 186
BW (kg)	Mean $\pm$ SD	72.7 $\pm$ 11.9
	Min, max	40.8, 105
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean $\pm$ SD	25.7 $\pm$ 3.4
	Min, max	16, 35
Smoking	Yes	12 (19.4)
	No	20 (32.3)
	Past history	30 (48.4)
Alcohol	Yes	43 (69.4)
	No	16 (25.8)
	Past history	3 (4.8)
Main sleep position	Lateral	28 (41.9)
	Supine	35 (56.5)
	Prone	1 (1.6)

SD : Standard Deviation, Min : minimum, Max : maximum, BW : Body Weight, BMI : Body Mass Index

**Table 2.** The primary efficacy endpoint results

The number of success	Success rate			The difference of success rate between surgery (45%) and oral device		
	Estimates	95% CI		Estimates	95% CI	
32/59	0.542	0.417	0.663	-0.092	-0.213	0.033

Treatment success : reduction of AHI (apnea and hypopnea index) to  $< 10$ , or reduction of AHI from baseline to  $< 50\%$ . Success rate : Number of treatment success / Number of total patients. CI : Confidence interval

**Table 3.** Results of the secondary efficacy endpoint

		Mean	SD	<i>p</i>
AHI	Baseline	34.61	16.91	
	After 5 weeks	14.81	14.27	
	Difference	-19.81	14.42	< 0.001
PSQI	Baseline	6.02	2.24	
	After 5 weeks	4.25	1.94	
	Difference	-1.77	1.68	< 0.001
ESS	Baseline	8.48	4.02	
	After 5 weeks	5.55	3.18	
	Difference	-2.93	3.63	< 0.001
Oxygen saturation (%)	Baseline	77.98	11.97	
	After 5 weeks	83.05	7.39	
	Difference	5.07	11.96	0.002
Rate of snoring during sleep (%)	Baseline	28.13	22.91	
	After 5 weeks	24.14	22.21	
	Difference	-3.99	24.21	0.304

AHI : Apnea and hypopnea index, ESS : Epworth sleepiness scale, PSQI : Pittsburgh sleep quality index, SD : Standard Deviation

**Table 4.** Baseline and after five weeks whether to appeal daytime sleepiness

		Baseline daytime sleepiness		
		Yes	No	
After 5 weeks daytime sleepiness	Yes	4	0	4 (6.67)
	No	20	36	56 (93.33)
		24 (40.00)	36 (60.00)	

Defined as daytime sleepiness if ESS score of 10 or higher

히 주간 졸림증이 있는 것으로 판단하는 10점을 기준으로 범주화하여 분석하였을 때 주간 졸림증을 호소한 경우는 24명(40.0%)에서 4명(6.7%)으로 감소하여 주간 졸림증에 대한 효과도 확인할 수 있었다( $p < 0.001$ , McNemar's test) (Table 4).

(3) 산소포화도(%)-치료 전 후의 최저 산소포화도를 비교 수면 중 산소포화도는 78.98%에서 83.05%로 5.07% 향상 되었으며 통계적으로 유의하였다( $p = 0.002$ )(Table 3).

#### (4) 코골이비율(%)

코골이비율은 28.13%에서 24.14%로 3.99%의 호전은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p = 0.304$ )(Table 3).

### 3. 안전성결과

총 62명 중 39명(62.9%)의 대상자에게서 총 85건의 이상 반응이 보고되었으며(Table 5), 대부분(78건, 91.8%)의 경우 경증으로 보고되었고, 중대한 이상반응은 1명에서 2건 이 보고되었는데 'Laparoscopic cholecystectomy'와 'Myxoma의 Excision'으로 본 연구와 연관성은 없었으며, 최종적으로는 치유된 것으로 파악이 되었다. 구체적으로 'Mus-

**Table 5.** Summary of overall adverse events (N = 39)

SOC Criteria for classification	Cases of adverse events	%
Ear and labyrinth disorders	2	2.4
Eye disorders	1	1.2
Gastrointestinal disorders	24	28.2
General disorders and administration site conditions	5	5.9
Hepatobiliary disorders	1	1.2
Infections and infestations	7	8.2
Injury, poisoning and procedural complications	1	1.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32	37.7
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1	1.2
Nervous system disorders	3	3.5
Respiratory system disorders	6	7.0
Surgical and medical procedures	1	1.2
Unknown	1	1.2
	85	

SOC : system organ class

culoskeletal and connective tissue disorders'에 해당하는 이상반응이 24명에서 32건이었으며 그 다음으로 'Gastrointestinal disorders'에 해당하는 이상반응이 17명에서 24건 이 보고되었다. 이 분류에 해당하는 이상반응은 하악을 전

방으로 당기는 기기 착용 또는 교정과정에서 발생한 치아통증 또는 턱관절 통증으로 인한 것으로 파악되었으며 결과를 확인할 수 없는 한 명을 제외한 모든 환자(98.7%)가 증상이 회복되었거나 회복중인 것으로 확인되었다.

## 고 찰

Meier-Ewert 등이 처음으로 OSA 환자에게 하악을 전방으로 3.0에서 5.0 mm 이동한 하악재위치장치를 사용하였다(Lowe 2002). OSA환자에게 MAD 사용은 1980년대에 이후에 이미 수술이나 CPAP의 대체 치료법으로 시도되어 왔고(Ogawa 등 2007) 과거로부터 점점 대중적으로 활용되는 비수술적 조건으로 발전되어 왔다(Dioguardi 등 2016). 국내에서도 이미 OSA환자들에게 MAD를 적용하고 있으나 의료기기로서 안정성과 유효성을 확인한 연구는 없었다. 본 연구는 국내에서 유일하게 의료기기로서 인정받은 제품인 ‘바이오가드’를 대상으로 안정성과 유효성을 확인했다는 것에 의의가 있다. 본 연구에서는 선행 연구에서 보고된 수술적 치료 결과와 비교하였고 수술적 치료에 비해 열등하지 않다는 결론을 얻었다. 이 결과는 구강내 장치와 수술적 치료를 비교한 다른 연구들의 결과와 일치하였다(Wilhelmsson 등 1999 ; Walker-Engström 등 2002). 주관적 척도(PSQI, ESS) 및 객관적 척도(AHI, 산소포화도)에서도 ‘바이오가드’는 통계적으로 유의미한 효과를 나타냈고 이 또한 선행연구들의 결과와 일치하는 소견이다. 하지만 본 연구에서 치료 후에도 평균 AHI가 14.8로 높은 편으로 나타나 치료 효과에 대한 추후 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

과거의 연구들에서 하악의 전방 이동량이 증가하면 MAD의 효과가 증가한다는 결과를 보고하였다(Kato 등 2000). 하지만 이후의 연구들에서는 하악의 전방 이동량과 MAD의 효과 사이의 유의한 연관성은 없다고 보고하였고, 전방 이동량이 증가하면(7 mm 이상) 오히려 환자의 불편감이 증가한다는 것이 확인되었다(Kim 등 2011). 환자의 불편감은 MAD 사용 순응도에 영향을 줄 수 있어 여러 형태의 MAD들이 개발되어 왔다. MAD들은 크게 고정식과 조절식의 두 가지 형태로 구분할 수 있고(Johal 등 2007) 효과면에서 두 가지 형태의 MAD 모두 치료적 유효성이 확인되었다(Al-Dharrab 2016). 하지만 조절식 MAD는 증상의 개선 정도와 환자의 불편감을 확인하며 하악의 전방 이동량을 조절할 수 있다는 유용성이 있어 고정식 MAD보다는 효과나 순응도가 더 크다고 보고하고 있다(Lettieri 등 2011). 본 연구에서 사용된 MAD 제품인 ‘바이오가드’는 조절식으로 효과와 순응도 면에서 고정식 MAD에 비해 이점이 있을 것으로 생

각된다.

이상반응으로는 하악을 전방으로 당기는 기기 특성상 착용과정 또는 교정과정에서 발생한 치아통증 또는 턱관절 통증이 보고되었다. 이는 구강내장치의 가장 흔한 부작용으로 알려진 측두하악관절 관련 및 치아 관련 증상과 일치하는 내용이었다(Dioguardi와 Al-Halawani 2016). ‘바이오가드’는 적응 과정을 거치며 돌출 정도를 조절 가능한 조절식 MAD이기 때문에 다른 연구들에서 이상반응으로 보고된 깨무는 습관의 변화와 치아 움직임 등의 이상 반응은 두드러지지 않은 것으로 생각된다. 결과를 확인할 수 없는 한 명을 제외한 모든 환자(98.7%)가 증상이 회복되었거나 당시에 회복중인 것으로 확인되었다. 이상반응 발생은 대부분은 정도로 그 정도가 심하지 않아 비교적 안전한 것으로 생각된다. MAD의 적용에서 나타난 이상반응은 정도이긴 하나 건수는 높은 편으로 ‘바이오가드’ 착용으로 인한 불편감을 줄이기 위해 추가적인 기기의 구조적 또는 기능적 개선을 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

최근에는 MAD와 CPAP을 비교한 많은 연구들이 이루어지고 있다. 일부 선행연구에 따르면 두 개의 치료방식(MAD, nasal CPAP)을 객관적인 조건을 맞추고 임상적 차이를 비교하였을 때 차이가 없다고 보고하였다(Aarab, 2011). OSA 환자에서 주간시간에 심장의 자율적인 조절에 대한 MAD와 CPAP의 효과에 무작위 비교연구에서도 두 가지의 치료 형태가 주간시간에 심장의 자율적 기능에 모두 비슷하게 유의하였으며 특히 혈압에 대하여 효과가 있다고 하였다(Glos 등 2016). 1개월이라는 짧은 기간 동안에 MAD와 CPAP을 이용한 연구에서 중등도 내지 중증의 OSA 성인에서 조절식 MAD를 단기간(1개월)에 적용하는 것이 24시간 혈압, 주간 졸림증, 질병과 관련된 그리고 일반적인 삶의 질에 대한 영향에서 CPAP보다 열등하지 않았다(White와 Shafazand 2013). 단순 코골이 또는 경도 내지 중등도의 OSA의 경우에 구강내장치의 적용은 매우 바람직하다고 보고하고 중증 OSA에서는 치료의 효과가 부족하므로 주의가 필요하다는 다수의 연구가 있었다(Levrini 등 2016 ; Aarab 등 2011 ; Doff 등 2013 ; Philips 등 2013). 반면에 Maurya 등은 CPAP을 잘 유지할 수 없으며 수술적 치료도 적용되지 않는 AHI 30이상의 중증 OSA환자에게도 MAD가 유의하다고 하였다. Kostrzewa-Janicka 등도 MAD가 오늘날 사용되는 치과장치 중 가장 흔한 형태라고 하면서 코골이, 중등도 내지 중증의 수면 무호흡증, CPAP에 적응하지 못하는 환자들에게 시도해볼 가치가 있다고 하였다. MAD는 1차적 치료방법으로서도 성공적이며 CPAP보다 열등하지 않다고 하였다(Park 등, 2016). OSA에서 CPAP이 갖는 치료효과는 부정할 수

없지만 여러 가지 이유로 그 중에도 순응도면에서 치료적 적용에 어려움이 있는 것 또한 사실이다. 연구에 따라 다양 하긴 하지만 OSA환자에게서 CPAP의 비순응도 정도는 29~83%까지 보고되고 있다(Sucena 등 2006 ; Weaver 등 2008 ; Gagnadoux 등 2009). 반면에 MAD의 3개월 순응도를 84%까지 보고하는 등 MAD는 CPAP에 비해 더 높은 순응도를 보였다(Vanderveken 등 2012). 결론적으로 OSA환자에게 적응중에 따라 다를 수 있겠지만 수술적 치료와 CPAP의 적용이 어려운 경우 또는 1차 치료로서 MAD의 가능성이 높다고 하겠다.

본 연구에서 제한점으로는 첫째, 전체적인 대상자수가 많지 않아 결과를 일반화하기에 어려울 것으로 생각된다. 둘째, 관찰기간이 짧아 장기 치료에 대한 안전성 및 효용성에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, '바이오가드'가 모든 MAD 기기를 대표할 수 없으므로, 추후 다른 기기들에 대한 안전성 및 유효성 연구도 필요할 것으로 생각된다. 넷째, 단일군 연구라는 한계로 인해 추후 정확한 치료 가이드라인을 바탕으로 CPAP 등의 다른 치료 방법과의 비교 연구도 필요할 것으로 생각된다. 다섯째, 연구 대상자들 중 많은 수(70%)에서 알콜 섭취가 확인되고 있으나 본 연구 진행 중 알콜 섭취와의 연관성을 배제하지 못해 추후 알콜 섭취를 통제한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 여섯째, 본 연구에서는 단순히 수면 중 최저 산소포화도만을 비교하였기 때문에 추후 연구에서는 수면무호흡에서 중요한 의미를 갖는 저하된 산소포화도의 시간 비율도 확인이 필요할 것으로 생각된다. 일곱째, 수면의 질 평가에 있어 주관적 지표 (PSQI) 외에 객관적 지표(total sleep time, sleep efficiency, slow wave and REM sleep)의 활용도 필요하지만 본 논문에서는 자료 수집의 미비로 충분히 분석하지 못하였다.

결론적으로 향후 본 연구를 통해 유효성이 입증된 MAD 제품인 '바이오가드'가 대상 환자들에게 보급될 수 있다면, 기존의 비가역적인 수술 치료법을 시도하기 전에 적용하는 대체 치료법으로써 사용할 수 있을 것으로 전망하고 이는 수술로 인한 합병증 등을 사전에 예방하고 이로 인해 발생하는 의료 비용을 절감할 수 있는 의미 있는 결과라 할 수 있을 것이다. 또한 여러 가지 이유로 CPAP 치료를 거부하거나 CPAP 적용이 어려워 실패를 한 경우에도 그 치료적 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 본 연구의 목적은 폐쇄성 수면무호흡증의 치료에 사용되는 하악전방이동장치의 한 제품인 '바이오가드'의

유효성과 안정성을 확인하는 것이다.

**방 법 :** 코골이 및 수면무호흡으로 내원한 총 62명의 환자를 대상으로 하여 하악전방이동장치를 치료법으로 선택하여 전향적, 다기관, 비열등성 연구를 하였다. 일차적으로 설문지 및 야간수면다원검사를 통해 수면무호흡지수의 변화를 수술적 치료의 선행 연구 결과와 비교한 비열등성 연구를 하였고 이차적으로 수면의 질, 주간졸림증, 산소포화도, 코골이 비율의 변화를 '바이오가드' 사용전후와 비교하였다. 또한 이상반응발생을 조사하여 안정성을 평가하였다.

**결 과 :** 62명의 환자 중 중도 탈락한 3명을 제외한 59명에게서 MAD 치료 5주 뒤에 평가한 수면무호흡지수의 변화는(54%) 수술적 치료의 선행 연구 결과(45%)와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(95% CI). 코골이 비율의 변화를 제외하고 수면무호흡지수, 수면의 질, 주간졸림증, 산소포화도는 통계적으로 유의한 개선을 보였다( $p < 0.001$ ). 총 62명 중 39명(62.9%)의 대상자에게서 총 85건의 이상반응이 보고되었으며 대부분(78건, 91.8%)의 경우 경증으로 보고되었고 중증으로 보고된 2건의 경우는 바이오가드와의 연관성은 없는 것으로 밝혀졌다.

**결 론 :** 하악전방이동장치의 한 제품인 '바이오가드'는 코골이와 수면무호흡 환자에게 안전하고 효과적인 치료방법이다. 따라서 기존의 비가역적인 수술 치료법을 시도하기 전에 적용하는 대체치료법으로써 우선적으로 고려하여 사용할 수 있을 것이다.

**중심 단어 :** 수면 · 폐쇄성무호흡증 · 구강내장치 · 하악전방이동장치.

## REFERENCES

- Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Laeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011;81:411-419.
- Al-Dharrab A. A randomized cross over study comparing the efficacy of two mandibular advancement appliances in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Cranio* 2016;24:1-6.
- Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:656-64.
- Barthlen GM, Brown LK, Wiland MR, Sadeh JS, Patwari J, Zimmerman M. Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2000;1:299-305.
- Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2011;15:377-384.
- Dioguardi A, Al-Halawani M. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49:1343-1357.



- Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, de Bont LG et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow up. *Sleep* 2013;36:1289-1296
- Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, al-Majed S, Love LL, Fleetham JA. A short term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1997;52:362-368.
- Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;34:914-20.
- Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C, et al. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath* 2016;20:635-46.
- Johal A, Gill G, Ferman A, McLaughlin K. The effect of mandibular advancement appliances on awake upper airway and masticatory muscle activity in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:47-53
- Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2000;117:1065-1072.
- Kim YK, Yoon IY, Kim JW, Lee CH, Yun PY. The Influence of the Amount of Mandibular Advancement in the Application of Mandibular Advancement Device for Obstructive Sleep Apnea Patients. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2011;18:29-34.
- Kostrzewa-Janicka J, Śliwiński P, Wojda M, Rolski D, Mierzwińska-Nastalska E. Mandibular Advancement Appliance for Obstructive Sleep Apnea Treatment. *Adv Exp Med Biol* 2017;944: 63-71.
- Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:354-359.
- Lee CH, Mo JH, Choi IJ, Lee HJ, Seo BS, Kim DY, et al. The mandibular advancement device and patient selection in the treatment of obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:439-44.
- Lettieri CJ, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA, Holley AB. Comparison of Adjustable and Fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:439-445.
- Levrini L, Sacchi F, Milano F, Polimeni A, Cozza P, Bernkopf E, et al. Italian recommendations on dental support in the treatment of adult obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Ann Stomatol (Roma)* 2016;6:81-6.
- Lowe AA. Principle of oral appliance therapy for the management of sleep disordered breathing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2002;145:305-317
- Maurya R, Singh H, Mishra HA, Gupta A. Modified Interim Mandibular Advancement(MIMA) Appliance for Symptomatic Correction of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Diagn Res* 2016; 10:ZH01-ZH03.
- MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities). Available from: <http://www.meddra.org/> Accessed December 1, 2016.
- Ogawa T, Enciso R, Shintaku WH, Clark GT. Evaluation of cross-section airway configuration of obstructive sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod* 2007;103:102-108.
- Park PI, Jeon HW, Han DH, Won TB, Kim DY, Rhee CS, Kim HJ. Therapeutic outcomes of mandibular advancement devices as an initial treatment modality for obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5265.
- Philips B, Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC(Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA;2005. p.1109-1121.
- Philips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:879-887
- Richard W, Kox D, den Herder C, van Tinteren H, de Vries N. One stage multilevel surgery in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:439-444.
- Scanner BM, Heise M, Knoblen B, Machnick M, Laufer U, Kikuth R, et al. MRI of the pharynx and treatment efficacy of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal* 2002;20:143-150.
- 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;63:19-25.
- Sher AE, Shechtman KB, Piccirillo JF. The Efficacy of Surgical Modifications of the Upper Airway in Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 1996;19:156-177.
- Sohn SI, Kim DH, Lee MY, Cho YW. The reliability and validity of the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep breath* 2012;16:803-812.
- Sucena M, Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO, Pieters T. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnoea: Compliance increase with time in continuing users. *Eur Respir J* 2006;27:761-766.
- Vandervinken OM, Dieltjens M, Wouters K, A De Backer W, Van De Heyning PH, Braem MJ. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep disorder breathing. *Thorax* 2013;68:91-96.
- Walker-Engström ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest* 2002;121:739-746.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173-178.
- White DP, Shafazand S. Mandibular advancement device vs. CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea: are they equally effective in Short term health outcomes? *J Clin Sleep Med*. 2013;9:971-972.
- Wilhelmsson B, Tegelberg A, Walker-Engström ML, Ringqvist M, Andersson L, Krekmanov L, et al. A prospective randomized study of a dental appliance compared with uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol* 1999;119:503-509.
- Yoon IY, Jeong DU. Degree of arousal is most correlated with blood pressure reactivity during sleep in obstructive sleep apnea. *J Korean Med Sci* 2001;16:707-711.