

구강내 장치를 이용한 수면호흡장애 치료의 전신적 효과

서울대학교 치의학대학원 구강내과진단학교실, 서울대학교치과병원 구강내과

김희영, 박지운

간추린 제목 : 수면호흡장애에서 구강내 장치의 전신효과

ORCID ID

Hee-Young Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-4788-3029>

Ji Woon Park,  <https://orcid.org/0000-0002-0625-7021>

ABSTRACT

Systemic effects of oral appliance treatment for sleep related breathing disorders

Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, School of Dentistry, Seoul National University
Department of Oral Medicine, Seoul National University Dental Hospital

Hee-Young Kim, Ji Woon Park

Sleep related breathing disorders (SRBDs) are a spectrum of diseases characterized by difficulties in airflow during sleep. Central sleep apnea, obstructive sleep apnea (OSA), sleep-related hypoventilation, and hypoxemia disorder are included in this disease entity. OSA is known to be the most common SRBDs and studies show its significant correlation with general health issues including hypertension, arrhythmia, diabetes, and metabolic syndrome.

The relationship between cardiovascular risk and OSA is especially significant with systemic inflammation, intermittent hypoxia, and increased oxidative stress considered as the underlying mechanism. Previous studies show that oral appliance treatment for OSA has a positive impact on lowering blood pressure and such an effect is non-inferior to that of continuous positive airway pressure therapy. More recent studies also support the favorable effect of oral appliance treatment for OSA patients in the aspect of endocrine, psychologic disorders, and cognitive function. Furthermore oral appliance treatment for OSA is known to improve the overall quality of life and daytime sleepiness levels of the patient.

The dentist who is experienced in dental sleep medicine can easily identify patients with the risk of OSA and provide appropriate treatment. The dentist should play an important part in the diagnosis and treatment of OSA which is inevitably connected to the well-being of the patient and better treatment results for various conditions.

So the objective of this article is to assist dental professionals in gaining knowledge and insight of the systemic effects of oral appliance treatment for OSA.

Key words : Sleep related breathing disorders, snoring, obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, endocrine disorder, cognitive dysfunction, mood disorder

Corresponding Author

Ji Woon Park. DDS, PhD, D.ABOP, D.ABDSM, RPSGT

Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, School of Dentistry, Seoul National University, 101, Daehak-ro (Yeongeong-dong), Jongno-gu, Seoul, 03080, Korea

Tel : 82-2-2072-4912 / Fax : 82-2-744-9135 / E-mail : ankara01@snu.ac.kr

I. 폐쇄성 수면무호흡증의 발생 기전

폐쇄성 수면무호흡증 (obstructive sleep apnea, OSA)은 수면 중 호흡 노력이 있음에도 불구하고 반복적으로 상기도가 부분 또는 완전 폐쇄되는 현상이 발생하여 공기의 흐름이 일정 수준 이상 감소하거나 완전히 차단되는 수면호흡장애 (sleep related breathing disorders, SRBD)의 한 종류이다. OSA는 일반적으로 표준수면다원검사 (level I overnight standard polysomnography)를 통하여 진단하는 것이 표준으로 여겨지며 이동형수면다원검사, 설문지, 문진, 신체검사, 영상검사 등을 통하여 OSA의 심도, 폐쇄 부위 및 특성에 관한 다양한 정보를 얻어 진단할 수 있다. 일반적으로 수면다원검사 결과 수면 시간당 발생한 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 5 이상인 경우에 OSA로 진단한다. AHI가 5 이상이면서 주간졸림증과 같은 관련 증상을 동반하거나 AHI가 15 이상인 경우 치료의 대상으로 분류된다. 무호흡 (apnea)은 수면 중 10초 이상 평소 호흡기류의 90% 이상의 감소를 보이는 것이며, 저호흡 (hypopnea)은 수면 중 10초 이상 평소 호흡기류의 30% 이상의 감소를 보이고 혈중 산소포화도가 3% 이상 감소하거나 각성 (arousal)을 동반하는 것으로 정의한다. OSA는 전체 인구의 2~4% 에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 우리나라에서도 40~69세 성인 남성의 4.5%, 여성의 3.2% 정도에서 발생하는 것으로 알려진 매우 흔한 질병이다^{1,2)}. OSA의 유병율은 전 세계적으로 나이, 성별 및 OSA의 심도와 무관하게 증가하는 추세를 보이고 있다.

상기도는 비중격의 뒤쪽 끝에서 후두개까지 이르는 공간으로 상대적으로 뼈나 단단한 지지 구조가 거의 없는 관의 구조를 가지고 있다. 상기도의 개방성 (patency) 정도는 기도를 협착시키는 요소와 기도 개방성을 유지시키는 요소의 균형에 의해 결정된다. 상기도를 협착시키는 두 가지 주요한 힘은 흡기 동안 횡격막에 의해 발생

하는 관내 음압 (intraluminal negative pressure)과 기도를 둘러싼 조직 및 뼈 구조에서 발생하는 관외 조직 압력 (extraluminal tissue pressure)이 있다. 반대로 기도 개방성을 향상시키는 요소에는 인두벽의 탄성과 인두 이완근의 활성화, 폐용적의 변화 등이 있다³⁾. 상기도 개방성을 조절하는 요인 중에서 비만 등으로 인한 연조직 비대나 하악후퇴증으로 인한 골조직의 제한과 같은 상기도의 구조적/해부학적인 문제뿐만 아니라 상기도 신경근육계 반사의 손상, 환기 조절 안정성 변화 등이 OSA를 발생시킬 수 있다^{3,4)}.

II. 폐쇄성 수면무호흡증을 위한 구강내 장치치료

OSA의 가장 일반적인 치료법은 지속기도양압기 (continuous positive airway pressure, CPAP)이다. 양압기 치료는 효과적으로 AHI를 감소시키며 무작위 대조 시험 결과 주관적 좋음, 삶의 질, 혈압을 포함한 많은 건강 결과를 개선시키며 입증되었다^{5~7)}. 최근 축적된 연구 결과들이 혀나 아래턱의 위치를 변화시키는 구강내 장치치료도 OSA의 효과적인 치료법임을 보여주고 있다. 이전에 알려진 바와 달리 중등도 이상의 OSA 환자에서도 효율적으로 AHI가 조절될 수 있음을 보여주는 연구 결과들이 지속적으로 발표되고 있다. 구강내 장치치료는 양압기 치료에 비해 환자의 순응도와 협조도가 높아 미국수면학회 (American Academy of Sleep Medicine, AASM)가 최근 발표한 가이드라인에서는 경도에서 중등도의 OSA 환자와 양압기 치료에 실패한 중증 OSA 환자에게 구강내 장치의 사용을 권장한다⁸⁾.

1. 구강내 장치의 종류 및 작용 기전

구강내 장치의 종류에는 1) 하악전방위치 장치 (man-

dibular advancement device, MAD), 2) 혀 유지 장치 (tongue retaining device, TRD), 3) 연구개 거상 장치 (soft palatal lifter)가 있다. 세 가지 모두 수면 중 기도를 확보하여 코골이 및/또는 폐쇄성 수면무호흡증을 치료하기 위한 목적으로 개발되었으나, 이 중 하악전방위치 장치가 코골이와 수면무호흡증 모두에 효과가 있다고 알려져 가장 일반적으로 사용된다.

하악전방위치 장치는 하악을 전방으로 이동시켜 유지함으로써 간접적으로 혀와 그 기저부의 근육을 전방으로 당기고 혀 후방의 구인두 공간을 넓히는 역할을 한다. 또한 이설골근 (genioglossus muscle)을 활성화시키며, 하악과 설골의 위치를 안정화시켜 기도의 부피를 유지하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

2. 구강내 장치치료의 수면호흡장애 개선 효과

구강내 장치치료 중 하악전방위치 장치는 코골이 환자 및 OSA 환자의 AHI와 관련 증상을 개선하는데 효과적임이 입증되었다. 여러 연구 결과에 따르면 구강내 장치치료는 코골이의 빈도와 강도, AHI나 respiratory disturbance index (RDI), 저산소혈증 (hypoxemia)의 빈도와 강도, 각성 (arousal) 횟수 등의 감소로 이어졌다.

치료 성공 기준은 연구마다 다를 수 있으나 AASM은 AHI가 5 미만으로 감소한 경우를 완전한 성공으로, AHI가 5 이상이라도 기준선의 AHI 값에서 50% 이상 감소한 경우를 부분적인 성공으로 정의한다. Ilea 등의 체계적 문헌 고찰 결과를 살펴보면 연구 참가자의 92%에서 구강내 장치치료로 OSA가 성공적으로 치료된 것으로 나타났으며 연구 참가자의 77%가 MAD 사용에 순응한 것으로 나타났다⁹⁾.

Grote 등은 치료 순응도와 효능을 결합하여 전반적인 치료 효과의 척도를 평가하는 평균 질병 완화 (mean disease alleviation, MDA) 라는 개념을 도입하였다^{10,11)}. Vanderveken 등의 연구에서 MAD 치료 후 평균 AHI는

기준선과 비교하여 56.0% 감소하였으며 조정 순응도는 91.2%로, 결과적으로 MAD 요법의 MDA는 51.1%였다¹²⁾. 1년 후 추적 관찰에서도 MDA는 54.9%로 앞선 연구와 유사한 결과를 얻었다¹³⁾. CPAP 요법의 경우 MAD 보다 AHI를 감소시키는 효과는 우월하지만 낮은 순응도로 인하여 결과적으로는 MAD 요법과 유사한 MDA 값을 보인다¹⁴⁾. 이처럼 구강내 장치치료의 높은 순응도는 구강내 장치치료가 CPAP 요법에 대한 신뢰할 수 있는 대안이 될 수 있음을 시사한다.

III. 수면호흡장애와 전신질환의 관계성

OSA에서 관찰되는 반복적인 상기도 폐쇄는 간헐적 저산소혈증, 교감신경 흥분 및 수면 분절 등을 초래한다. 그 결과 환자는 과도한 주간 졸리움을 겪고, 자동차 사고 및 산업 사고의 발생 위험이 증가한다¹⁵⁾. 이처럼 질환 자체로 인하여 나타나는 증상 외에도 OSA는 장기적으로 전신 건강에 많은 악영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다. OSA는 고혈압, 제2형 당뇨병, 우울증, 심리적 및 인지적 결과, 낮은 삶의 질과 같은 중요한 전신질환의 발생, 예후 및 지표와 관련되어 있다¹⁶⁻²⁰⁾.

1. 심혈관계질환

다양한 연구 결과들이 OSA와 심혈관계질환 사이의 밀접한 관련성을 보여준다. 특히 고혈압은 가장 잘 알려진 심혈관계질환 위험인자 중 하나이다. 여러 대규모 역학 연구에서 OSA는 경증 고혈압의 독립적인 위험인자임이 밝혀졌으며, OSA 환자의 50%는 고혈압 병력이 있는 것으로 알려졌다. 또한 대부분의 연구에서 OSA의 발생 빈도는 고혈압 환자군에서 정상 대조군보다 유의하게 더 높게 나타나 고혈압 환자의 30-83%에서 OSA가 있는 것으로 나타났다²¹⁾. 특히 항고혈압제에 저항성이

있는 난치성 고혈압 환자에서 OSA의 유병률이 유의미하게 높게 나타났다²¹⁾.

일련의 연구에서 OSA는 관상동맥질환이나 뇌졸중의 발생 빈도와도 밀접한 연관이 있는 것으로 나타났다. 수면 무호흡증의 중증도가 증가할수록 뇌졸중의 위험도도 함께 증가하며 특히, AHI가 20 이상인 중증도에서 중증의 OSA 환자는 정상인에 비해 3-4배 더 높은 뇌졸중 발병 확률을 보인다²²⁾. OSA가 다양한 심혈관계 질환의 위험성을 증가시키는 기전으로는 간헐적인 저산소증 결과 나타나는 교감신경계의 활성화, 전신 염증 유발, 산화스트레스 증가, 혈관내피의 기능장애 등이 관련되는 것으로 여겨진다.

2. 대사성질환

인슐린 저항성과 같은 증상을 동반하는 대사증후군은 비만, 당불내성 (glucose intolerance), 이상지질혈증 및 고혈압을 특징으로 한다. 비만은 대사증후군의 중요한 전조이자 OSA 발생에 임상적으로 중요한 인자이기도 하기에 OSA와 대사증후군 사이에 연관성이 존재할 가능성이 제시되었다. 총 228명의 환자를 대상으로 한 Parish 등의 후향적 연구 결과, OSA 환자 146명 중 88명 (60%), OSA가 없는 환자 82명 중 33명 (40%)이 대사증후군을 가지고 있었으며 OSA 환자에서 유병률이 유의하게 더 높았다. 또한 OSA 중증도가 심할수록 대사증후군을 더 많이 동반했다²³⁾.

또 다른 연구에서는 OSA와 비정상적인 포도당 대사 사이의 독립적인 연관성이 밝혀졌으며, 제 2형 당뇨병 환자는 높은 OSA 유병률을 보이는 것으로 나타났다. 306명의 비만인 당뇨 환자를 포함한 최근의 대규모 연구에서 OSA 유병률은 86% 였으며²⁴⁾, 60명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 Aronhson 등의 연구에서도 77%의 환자에서 OSA가 발견되었다²⁵⁾. OSA 중증도가 증가하면 인슐린 저항성이 증가하고 당불내성으로 이어질 수 있

는 것으로 밝혀졌으며^{26,27)}, 간헐적인 저산소증과 수면 분절 (sleep fragmentation)로 인한 수면 시간 및 질의 감소가 이러한 반응으로 이어지는 것으로 생각된다²⁸⁾.

3. 인지기능장애

OSA 환자는 다양한 신경심리학적 기능의 손상 및 기분장애, 건강 조절과 관련된 삶의 질 감소를 보고한다. 여러 종설에서 OSA와 인지기능장애의 연관성에 대한 증거를 요약하고자 하는 노력이 있었으나 OSA의 영향을 받는 인지 영역을 결정하는 데는 여전히 어려움이 있는 상황이다. 연구마다 사용된 신경심리 검사의 종류, 평가하고자 하는 인지 영역의 차이 또는 연구대상 수에 따라 결과가 다양하게, 그리고 때로는 상반되게 나타난다. 치료하지 않은 OSA가 인지기능에 미치는 효과에 관한 Olaithe 등의 체계적 문헌 고찰에서 OSA 환자는 주의력, 기억력, 실행 기능 (executive function) 뿐만 아니라 정신운동기능 (psychomotor function) 및 언어기능에 결함이 있다고 보고하였다²⁹⁾. OSA로 인한 단기 수면 장애가 주의력과 기억력 결핍에 기여하는 것으로 보이며 저산소증/과탄산혈증이 주의력, 기억력, 실행기능, 정신운동기능 및 언어 능력에 악영향을 미치는 것으로 생각된다²⁹⁾.

OSA는 또한 우울 증상과 주요 우울장애의 높은 발생 빈도와 관련이 있다. 지역사회 표본에서 18,980명의 개인을 대상으로 시행한 한 역학연구에서 OSA 진단을 받은 사람의 17.6%가 주요 우울장애를 가지고 있음을 보고하였으며 이는 일반 인구에서 관찰되는 주요 우울장애 유병률이 3-4%인 것과 비교할 때 매우 높은 수준이다³⁰⁾. 또한 치료받지 않은 OSA 환자의 임상적 우울증에 관한 메타분석 결과, OSA 환자 표본에서 임상적으로 유의미한 우울 증상의 유병률은 23%로 추정된다³¹⁾. OSA와 우울증이 동반된 경우 OSA 치료에 대한 순응도가 떨어질 수 있으며, 삶의 질이 불량해지고 이는 심각한 전신

건강상 위험 요소가 될 수 있다.

IV. 구강내 장치치료의 전신질환 개선 효과

1. 심혈관계질환

OSA 환자에서 구강내 장치치료가 혈압에 미치는 영향을 평가한 Iftikhar 등의 메타분석 결과 경증에서 중등도의 OSA 환자에서 구강내 장치치료는 혈압 조절 능력을 향상시키는 것으로 나타났다³²⁾. 구강내 장치치료 전후로 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 동맥혈압은 각각 2.7 mmHg, 2.7 mmHg 및 2.4 mmHg 만큼 감소하였다. 이전 관련 연구에서 혈압이 조금이라도 감소하는 경우 관상동맥질환과 뇌졸중의 발생 위험을 줄일 수 있는 것으로 알려졌다. Cook 등은 이완기 혈압이 2mmHg 만큼 감소하면 고혈압 유병률이 17%, 관상동맥질환의 위험이 6%, 뇌졸중 및 일과성허혈발작 (transient ischemic attack) 위험이 15% 감소한다고 제시하였다³³⁾. 이처럼 Iftikhar 등의 메타분석에서 확인된 바를 바탕으로 생각할 때 경증에서 중등도의 OSA 환자를 구강내 장치로 적절히 치료함으로써 혈압 감소를 기대할 수 있으며 이는 동반 질환에 대한 위험을 상당히 감소시키는 결과로 이어질 수 있음을 시사한다.

de Vries 등은 최근 발표한 메타분석을 통해 OSA에서 구강내 장치치료가 심혈관계질환에 미치는 효과를 요약하였다³⁴⁾. OSA 환자에서 구강내 장치치료 결과, 주간 수축기 및 이완기 혈압은 치료 전에 비해 각각 1.81 mmHg 및 2.21 mmHg 만큼 감소하였다. 그러나 위약 치료 (비활성 구강내 장치) 그룹과 비교 시 유의미한 혈압 감소를 보이지 못했다. 위약으로 사용된 비활성 구강내 장치나 체중 조절과 같은 부가적인 조치가 대조군의 혈압에 다소 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 앞서 Iftikhar 등의 메타분석과 비교하

여 구강내 장치가 혈압에 미치는 효과가 덜 분명한 것은 각 메타분석에 포함된 개별 연구의 디자인이나 혈압 측정 방식의 차이가 결과에 영향을 미친 것으로 생각할 수 있다. 그럼에도 불구하고 구강내 장치치료는 CPAP 치료와 비교 시 열등하지 않은 혈압 감소 효과가 있는 것으로 보인다. OSA 환자에서 혈압에 대한 CPAP 요법의 효과를 분석한 Bazzano 등의 이전 메타분석에서는 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 동맥혈압이 CPAP 치료 후 각각 2.46 mmHg, 1.83 mmHg 및 2.22 mmHg 만큼 개선되었는데 이는 구강내 장치치료 시와 유사한 수준이다⁷⁾.

de Vries 등의 메타분석에서는 혈압 이외에도 심박수, 심박변이 (heart rate variability), 순환 심혈관 바이오마커 등 심혈관 상태와 연관된 다양한 지표들을 분석하였다³⁴⁾. 구강내 장치치료 후 주간 심박수는 위약군에 비해 유의한 감소를 보였으나 기타 심박변이, 심혈관 바이오마커, 내피 기능 및 동맥 경직성에 대한 결과는 포함된 연구의 환자 수가 적고, 이질적이라 이와 관련된 결정적인 결론에 도달하기에 부족하였다. 현재의 축적된 연구 수준에서 일반화하기에 어려움은 있으나 구강내 장치치료는 심혈관계질환의 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있는 것으로 추측할 수 있다.

2. 대사성질환

제 2형 당뇨병과 OSA를 동반한 24명의 환자를 대상으로 한 Baslas 등의 연구에서 구강내 장치치료는 경도에서 중등도의 OSA 환자의 당화혈색소 (HbA1c) 수준을 유의하게 개선시켰다³⁵⁾. 다만 중증의 OSA 환자에서는 치료 전후 유의한 HbA1c의 변화가 나타나지 않았다. 제 2형 당뇨병과 OSA를 가진 환자를 대상으로 CPAP 치료의 효과를 평가한 이전 연구에서도 3개월 간의 CPAP 치료 후 HbA1c 수준에는 유의한 변화가 없었으나 인슐린 감수성은 크게 개선되었다³⁶⁾. 이처럼 OSA 치료는 시상하부-뇌하수체 축과 교감신경계의 활성화를 감소시켜

혈당 조절 능력을 향상시키고 인슐린 감수성 및 HbA1c와 같은 지표를 개선할 수 있다³⁷⁾. 다만 구강내 장치치료의 경우 경증의 OSA 환자일수록 치료에 더 잘 반응하고 중증의 OSA 환자는 경증의 OSA 환자보다 혈당 조절이 불량하여 구강내 장치치료의 효과가 HbA1c의 변화로 반영되기까지는 보다 장기적인 치료가 필요할 수 있다.

3. 인지기능장애 및 기분장애

OSA 환자는 과도한 주간졸리움을 보이며 이는 교통사고 발생 위험의 증가로 이어진다. 중등도에서 중증의 OSA 환자를 대상으로 구강내 장치치료와 CPAP 요법을 시행한 연구에서 운전 시뮬레이터 조작 능력을 평가하였으며, 두 가지 치료는 모두 운전 시뮬레이터 조작 능력을 유의하게 개선시켰다³⁸⁾. 비록 AHI 감소 수준은 구강내 장치보다 CPAP이 우수했지만 MAD에 대한 순응도가 더욱 높았기에 결과적으로 두 치료는 유사한 결과를 나타냈다.

50명의 중등도에서 중증의 남성 OSA 환자를 대상으로 Tegelberg 등의 연구에서는 인지 기능에 대한 구강내 장치치료의 효과를 평가하였다³⁹⁾. 환자들은 6개월간의 구강내 장치치료 후 운동 속도 및 각성(vigilance) 영역에서 유의한 개선을 보였다. Naismith 등의 연구에서는 73명의 OSA 환자를 대상으로 신경심리학적 기능 및 기분 상태에 대한 구강내 장치치료의 효과를 평가하였다⁴⁰⁾. 다양한 신경심리학적 기능 검사와 함께 기분 상태의 평가에는 Profile of Mood states (POMS)와 Beck Depression Inventory (BDI)를 사용하였다. 연구 결과, MAD 치료 후 우울 증상을 평가하는 BDI의 somatic item이 유의하게 감소하였으며, POMS의 Vigor-Activity 및 Fatigue-Inertia 척도의 개선이 나타났다. 또한 심경심리학적 검사 항목 중에는 각성도(alertness)와 운동 속도를 평가하는 choice reaction time (CRT)의 수준이 유의미하게 개선되었다. 최근 발표된 메타분

석 결과에 따르면 OSA로 인해 가장 영향을 받는 신경심리학적 영역은 각성(vigilance)과 실행 기능(executive functioning)이다⁴¹⁾. Aloia 등의 문헌고찰 결과, CPAP 치료 결과 가장 일관된 개선을 보이는 것은 주의/각성(attention/vigilance) 영역이었으며⁴²⁾, 앞선 Tegelberg 및 Naismith 등의 연구에서도 MAD 치료 후 CRT를 통해 이 영역의 개선을 확인할 수 있었다⁴⁰⁾. 이와 같은 결과는 구강내 장치치료가 OSA 환자의 운동속도와 민첩성, 지속적인 주의력 등을 향상시킬 수 있음을 시사한다.

4. 두통

구강내 장치치료를 위해 의뢰된 두통을 동반한 OSA 환자를 대상으로 한 연구에서 참가자의 대다수가 MAD 치료 후 두통 발생 빈도가 유의하게 감소하는 결과가 보고되었다⁴³⁾. 특히 치료 전 양측성 두통이 있거나 경미한 OSA를 가진 환자에서 MAD 치료가 더 효과적이었다. 대표적인 양측성 두통인 긴장성 두통과는 달리 편측성 두통은 강한 유전적 요소를 갖는 신경혈관성 두통의 특징이므로 MAD 치료를 통한 간헐적 저산소증의 개선이 두통 발생 감소로 이어지기에 불충분할 수 있다. MAD 치료 후 아침 두통 발생도 유의하게 감소하였는데, 아침 두통은 OSA로 인한 두통의 주요 징후이며 산소포화도가 더 많이 낮아지는 중등도에서 중증의 OSA에서 더 자주 발생한다. 따라서 아침 두통은 OSA 두통 환자에서 구강내 장치치료의 성공을 평가하는 진단 기준으로 사용될 수 있다. 이처럼 OSA 치료는 수면과 관련된 두통을 완화시키는 것으로 보이므로 OSA 진단과정에 일상적으로 두통을 고려하는 것이 필요하며 OSA 뿐만 아니라 두통의 개선을 위해서도 적극적으로 구강내 장치치료를 시행할 필요가 있다.

V. 결론

현재까지의 발표된 문헌을 고찰하였을 때 구강내 장치치료는 OSA의 개선에 효과적이며 이는 수면의 질과 산소포화도 개선으로 이어진다. 이를 통해 구강내 장치치료는 고혈압을 포함한 다양한 심혈관계질환과 제2형 당뇨병과 같은 대사성질환, 다양한 인지기능장애 및 기분장애, 두통에 관한 예후를 개선하는 것으로 보인다. 따라서 이러한 질환이 있는 환자에서 수면호흡장애가 동

반된 경우 구강내 장치치료의 적용을 적극적으로 고려해야 한다. 그러나 CPAP 요법과 같은 다른 OSA 치료법에 비해 구강내 장치치료의 전신효과에 관한 연구는 미미한 수준이다. 따라서 OSA 환자에서 구강내 장치치료가 전신질환에 미치는 영향을 객관적으로 정량화하고 관련 기전을 밝히며, 이를 바탕으로 적절한 임상적 가이드라인을 수립하기 위하여 향후 추가적인 연구가 절실한 상황이다.

Table 1. 다양한 전신질환에 대한 구강내 장치치료의 효과

Study	Study type	Initial Sample size (completed study)	Follow-up period (months)	Mean Age (years)	Baseline AHI	OA type	Outcomes
Baslas V et al., 2019 ³⁵⁾	Prospective	24	3	경증 OSA: 49.13±13.32 중등도 OSA: 41.13±14.71 중증 OSA: 46.25±7.83	경증 OSA: 8.08±1.70 중등도 OSA: 22.38±4.11 중증 OSA: 38.09±6.80	MAD (twinblock)	경증~중등도 OSA 환자의 HbA1c 수준이 유의하게 개선
Philips CL et al., 2013 ³⁸⁾	RCT	126 (108)	1	49.5±11.2	25.6±12.3	MAD (twinblock)	신경행동학적 결과와 삶의 질 항목 개선
Tegelberg A et al., 2012 ³⁹⁾	Prospective	50 (43)	6	52*	전체: 40.9* 중등도 OSA: 23* 중증 OSA: 48.6*	MAD (monoblock)	각성 및 정신/운동 속도 영역의 기능 개선
Naismith SL et al., 2005 ⁴⁰⁾	RCT	73	1	48.4±11	26.9±15.4	MAD	우울, 피로항목 및 정신운동 속도 개선
Park JW et al., 2021 ⁴³⁾	Prospective	13	24	전체: 49.92±9.53 두통 반응자: 48.13±10.44 두통 비반응자: 52.80±8.07	전체: 15.4* 두통 반응자: 11.45* 두통 비반응자: 24.20*	MAD	두통 반응자의 두통 강도 및 빈도 감소

AHI, apnea-hypopnea index; MAD, mandibular advancement device; OA, oral appliance; OSA, obstructive sleep apnea; RCT, randomized controlled trial.

* = median

참 고 문 헌

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD: Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76
2. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-13
3. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1363-70
4. Susarla SM, Thomas RJ, Abramson ZR, Kaban LB. Biomechanics of the upper airway: Changing concepts in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(12):1149-59
5. McDaid C, Durée KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR, Davies RJ, Sculpher MJ, Westwood ME. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):427-36
6. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001106
7. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23
8. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, Cistulli PA. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(2):215-27
9. Ilea A, Timuş D, Höpken J, Andrei V, Băbţan AM, Petrescu NB, Câmpian RS, Boşca AB, Şovrea AS, Negucioiu M, Mesaros AŞ. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea and snoring - systematic review and new directions of development. *Cranio*. 2019:1-12
10. Grote L, Hedner J, Grunstein R, Kraiczi H. Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur Respir J*. 2000;16(5):921-7
11. Dieltjens M, Vanderveken O. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(4):141
12. Vanderveken OM, Dieltjens M, Wouters K, De Backer WA, Van de Heyning PH, Braem MJ. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Thorax*. 2013;68(1):91-6
13. Dieltjens M, Braem MJ, Vroegop AVMT, Wouters K, Verbraecken JA, De Backer WA, Van de Heyning PH, Vanderveken OM. Objectively measured vs self-reported compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Chest*. 2013;144(5):1495-1502
14. Sutherland K, Phillips CL, Cistulli PA. Efficacy versus Effectiveness in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: CPAP and Oral Appliances. *J Dent Sleep Med*. 2015;2:175-181
15. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5(6):573-81
16. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28(3):596-602
17. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8
18. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735-41
19. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613-9
20. Jordan AS, McSharry DG, Malhorta A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47
21. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):111-5
22. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(11):1447-51
23. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):467-72
24. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Dorcey V, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1017-9
25. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):507-13
26. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;136(2-3):167-78

참고 문헌

27. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-6
28. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(3):1044-9
29. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2018;38:39-49
30. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(10):1195-200
31. Jackson ML, Tolson J, Bartlett D, Berlowitz DJ, Varma P, Barnes M. Clinical depression in untreated obstructive sleep apnea: examining predictors and a meta-analysis of prevalence rates. *Sleep Med.* 2019;62:22-28
32. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(2):165-74
33. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155(7):701-9
34. de Vries GE, Wijkstra PJ, Houwerzijl EJ, Kerstjens HAM, Hoekema A. Cardiovascular effects of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;40:55-68
35. Baslas V, Chand P, Jurel SK, Tripathi S, Arya D, Tripathi S, Singh BP, Dubey A. A Pilot Study to Determine the Effect of Three Months of Oral Appliance Therapy using a Mandibular Advancement Device on HbA1c in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Obstructive Sleep Apnea. *J Prosthodont.* 2019;28(3):271-275
36. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003;22(2):251-7
37. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol.* 2012;3:126
38. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. 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(8):879-87
39. Tegeberg A, Wilhelmsson B, Erixon-Lindroth N, Lindström LH. Improved cognitive functions after treatment with an oral appliance in obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2012;4:89-96
40. Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(4):374-80
41. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003;26(3):298-307
42. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(5):772-85
43. Park JW, Mehta S, Fastlicht S, Lowe AA, Almeida FR. Changes in headache characteristics with oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2021;11(1):2568