

## 수면무호흡증 환자에서의 인두조직의 전자현미경적 연구

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실·해부병리학교실\*  
송태현·차영진·이병돈·장혁순·강주원·진소영\*

= Abstract =

### Electron Microscopic Study of Pharyngeal Tissue in Sleep Apnea Syndrome

Tae Hyun Song, M.D., Young Jin Cha, M.D., Byung Don Lee, M.D.,  
Hyuck Soon Chang, M.D., Ju Won Kang, M.D., So Young Jin, M.D.\*

*Department of Otolaryngology · Anatomic Pathology\*, College of  
Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea*

The pathophysiologic changes that result in acquisition of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are poorly understood. To identify the influence of increased pharyngeal compliance and collapsibility to the pharyngeal tissue in OSAS, transverse sections of the uvula were compared using electron microscope from 10 OSAS patients group and 4 normal control group.

The obtained results were as follows :

- 1) Muscle and nerve fibers in controls group show normal appearance.
- 2) In OSAS patients group, there were various degrees of changes in muscle and nerve fibers such as hypertrophy or atrophy and degeneration of muscle fibers and axonal degeneration and destruction of myelin sheath in nerve fibers.

These changes may have multiple potential effects on upper airway but the actual etiology of these changes and the effect on the development of apnea will require further investigation.

**KEY WORDS :** Sleep apnea syndrome · UPPP · Electron microscopy.

### 서 론

수면중 무호흡을 가지고 있는 환자들은 코골음, 불안정한 수면, 낮시간의 졸음 등의 증상이 나타날 수 있으며 이러한 경우에 업무에 지장을 초래하거나 드물게는 정서적으로 불안하고 주의집중장애까지 올 수 있다<sup>1)</sup>. 또한 폐쇄성 수면무호흡 환자는 전신적 고혈압, 폐성 고혈압이나 좌심실 부전으로 인한 심비대로

생명을 위협하는 문제를 초래할 수도 있다<sup>2)</sup>. 이러한 수면중 무호흡에 대한 의학적 지식은 최근 10년 사이에 많은 발전이 있었으며 특히 진단이나 치료 방법에 대해서는 많은 연구가 보고되어 왔다<sup>3,19,20,24)</sup>. 그러나 비 및 구인두의 폐쇄를 가져오는 뚜렷한 질환이 있는 경우를 제외하고는 폐쇄성 수면무호흡의 기전은 잘 알려져 있지 않으며 인두구조나 상기도의 신경조절의 변화가 이 질환을 발생시키는 것으로

생각하고 있다<sup>20</sup>.

일반적으로 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자에서 기도의 넓이는 매우 적어져 있으며, 인두에서의 유순도(compliance)나 협착부위가 증가되어 있기 때문에<sup>19</sup> 이의 치료방법중 구개인두성형술이 널리 시행되고 있으며 이렇게 함으로서 인두의 용적을 증가시키고 유순도를 감소시켜 무호흡 현상을 완화시킨다<sup>20</sup>.

이에 저자는 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자에서 인두의 증가된 유순도와 협착부위가 인두조직에 어떤 변화를 초래하는지 알아보기 위해 전자현미경을 이용한 인두조직의 미세구조를 대조군과 비교 관찰하였다.

## 연구대상 및 방법

연구대상으로는 1993년 1월부터 1993년 7월 까지 폐쇄성 수면무호흡 증후군으로 구개인두성형술을 받은 30~40대의 성인남자 10명과 대조군으로 구강 및 비인두에 병변이 없었으며 자세한 병력 청취로 코골음이나 수면중 무호흡이 없었던 30~40대의 성인남자 4명으로 하였는데 대조군 4명중 1명은 이학적 검사상 해부학적으로 인두부의 호흡기도폐쇄를 일으킬 만한 원인이 없는 환자의 사체부검시, 나머지 3명은 만성 편도염이 있는 환자의 편도적출시 인두조직을 일부 채취하여 검사하였으며 조직 검사의 편차를 없애기 위해 대조군 및 환자군 모두 구개수에서 조직을 채취하였다.

연구방법으로 적출된 신선한 인두조직은 1mm<sup>2</sup>의 크기로 잘라서 2.5% glutaraldehyde용액에서 2시간 고정하였고 osmium tetroxide로 2시간동안 2차 고정을 하였다. 고정된 조직은 계열알코올로 탈수하고 propylene oxide를 이용하여 치환시켜 epon에 포매하여 72시간 열중합시켰다. epon block을 1 $\mu$ m로 박절하여 1% toluidine blue로 염색한 후 광학현미경으로 관찰하여 특정부위를 정하고 삭정한 뒤 diatome을 부착시킨 ultramicrotome(ultra-cut E형)으로 60nm의 초박절편을 만들어 Reynold법에 의한 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색하여 전

자현미경(Hitachi사 H-300형)으로 가속전압 80KV하에서 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 정상대조군

4례중 3례는 근세포, 말초신경섬유 모두 정상조건을 보였고 1례는 경도의 근변성과 신경섬유변성을 관찰할 수 있었다. 정상조건을 보인 3례에서 근세포는 개개의 세포의 전체 직경이 거의 일정하였으며 핵이 세포 변연부에 존재하였다. 근세포들은 일정하고 질서있게 같은 방향으로 배열하면서 actin과 myosin은 각각 Z-band를 중심으로 정상적인 띠 양상을 보였다(그림 1, 2).

사립체는 매 근세포 사이에서 한 개씩 존재하였고 정상적인 구릉(cristae)의 구조를 갖

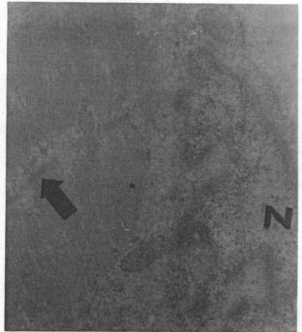


Fig. 1. Electron microscopy(EM) of muscle cells in control group identifies peripheral nuclei and regular arrangement of myofibrils with normal appearance of Z band(arrow), N : nucleus(lead citrate and uranyl acetate,  $\times 7,000$ ).

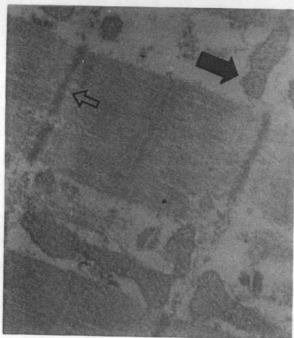


Fig. 2. Mitochondria(solid arrow) with normal cristae are noted between myofibrils in control group. Normal band pattern(open arrow) is presented (lead citrate and uranyl acetate,  $\times 10,000$ ).

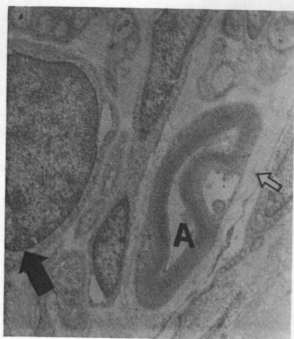


Fig. 3. EM of peripheral nerve fibers in control group shows the normal ratio of about 1:4 between the myelinated (open arrow) and nonmyelinated (solid arrow) nerve fibers. Axons (A) have normal appearance(lead citrate and uranyl acetate,  $\times 4,000$ ).

고 있었다(그림 2). 말초신경섬유는 수초신경섬유 대 비수초신경섬유의 비가 정상적인 1:4 비율로 구성되어 있었고 Schwann세포의 긴 세포돌기가 수초신경섬유를 따로따로 감싸 돌아 동심원상을 이루고 있었으며 그 외부로는 지속적으로 기저막이 둘러싸고 있었고 축삭에는 특별한 이상소견이 없었다(그림 3).

## 2. 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자군

10례중 4례는 대조군의 소견과 차이가 없었으며 6례에서는 다양한 정도의 근위축 또는 비대를 보이고 때로 근변성의 소견을 보였으며 말초신경섬유는 다양한 정도로 신경비대, 축삭 변성 및 수초파괴 등이 있었다. 근섬유의 변성은 2례에서 경도, 2례에서 중등도, 2례에서 고도로 나타났다. 근세포 전체크기는 정상보다 작거나 또는 커서 그 직경이 다양하였다. 세포질내 근세섬유는 무질서하게 배열되거나 또는

근섬유 자체가 소실되어 있었고 때로 불특정한 근형질 덩치로 대체되어 근세포막하에 존재하였다(그림 4, 5). 사립체는 간혹 종창되어 있었을 뿐 그 수나 구조에는 특별한 변화가 없었다(그림 5). 말초신경섬유의 변성은 경도 2례, 고도 4례였다. 말초신경섬유는 수초신경섬유가 파괴되어 수초신경섬유 대 비수초신경섬유의 비가 정상보다 감소되어 있었다. 변성은 주로 비교적 큰 직경을 갖는 수초신경섬유에서 나타났으며 축삭내 내형질세망, 사립체 등 막성 소기관들이 증식되고 종창되어 낭포를 형성하였으며(그림 6), 수초는 파괴되고 갈라져 myelin socket을 보였는데(그림 7), 이러한 변성이 축삭과 수초 모두에서 나타난 점으로 미루어 축삭의 변성으로 인한 이차적인 결과로 수초에 변화가 생긴 것으로 추정되었다.

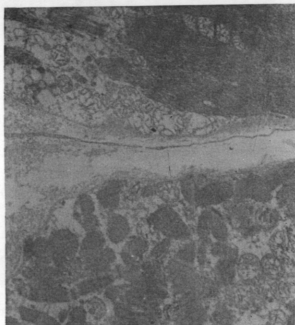


Fig. 4. EM of muscle cells in OSAS group shows loss and irregular arrangement of myofibrils(lead citrate and uranyl acetate,  $\times 3,000$ ).



Fig. 5. Mitochondria(arrow) of muscle fibers in OSAS group shows swollen appearance(lead citrate and uranyl acetate,  $\times 10,000$ ).

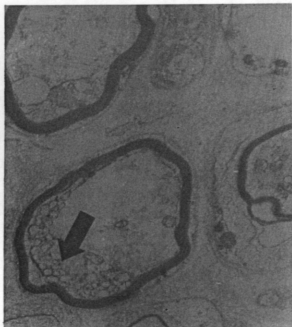


Fig. 6. Axons of peripheral nerve fibers in OSAS group shows increased number of membranous organelles, such as endoplasmic reticulum and mitochondria which are swollen forming vacuoles(arrow) (lead citrate and uranyl acetate,  $\times 3,000$ ).

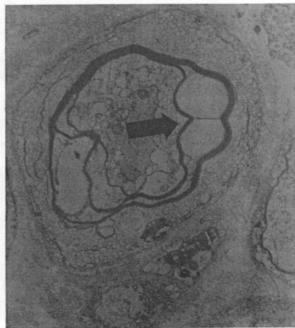


Fig. 7. Myelinated nerve fibers in OSAS group exhibits marked thinning and destruction of myelin sheath resulting in myelin socket(arrow) (lead citrate and uranyl acetate,  $\times 4,000$ ).

호흡은 전 기도에 있는 근육활동의 복합적인 결과로 나타나는 것이므로 상기도의 개방 유지를 위해서는 근활동이 적절해야 하며, 따라서 호흡중에 정상 호흡 근의 부전이 발생하면 무호흡이 초래된다<sup>13,23)</sup>. 이러한 근활동의에 수면중 기도유지에 중요역할을 하는 요인으로는 흡기시의 음압이나 기도의 해부학적 구조를 들 수 있다<sup>6,7)</sup>. 무호흡은 상기도를 통한 기류의 정지가 10초이상 나타나는 현상으로 이러한 무호흡이 수면중 한시간에 5회 이상, 7시간 수면중에 30회 이상 나타나는 경우를 수면무호흡 증후군이라고 하였는데<sup>6,7)</sup> 수면생리상 정상적으로 무호흡이 나타날 수 있는 수면 초기나, 호흡근의 작용이 억제되는 REM(rapid eye movement)수면 시는 이 기준에서 제외시킨다<sup>5,14,18)</sup>.

수면무호흡은 호흡중추의 부전으로 인한 중추성 무호흡, 상기도의 폐쇄로 인한 말초성 또는 폐쇄성 무호흡과 이 두 가지가 합쳐진 혼합형 무호흡으로 분류되고 있는데<sup>18)</sup> 대부분 폐쇄성 수면무호흡의 원인으로 생각되는 장소는 인두이고 모든 연령층에서 발생할 수 있으나 특히 40대 이후에 많으며 주로 남자에서 발생빈도가 높다고 보고되었다<sup>13,23)</sup>.

수면무호흡 증후군의 진단을 위해서는 자세한 병력과 이학적 검사가 중요한데 기본적인 이비인후과적 검사를 시행해야 한다. 먼저 신체적으로 보면 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자의 70%에서 체중이 이상체중보다 15% 이상 증가되어 있으며, 많은 환자들이 짧고 굵은 목을 가지고 있다고 하였다<sup>6)</sup>. 비강검사를 실시하여 비강내 폐쇄를 초래할 수 있는 비중격 만곡이나 비갑개의 비후 또는 종물이 있는지를 검사해야하고 비인두의 검사에서도 마찬가지로 이 부위의 폐쇄를 가져올 질환이 있는지를 먼저 확인해야 한다<sup>16)</sup>. 또한 설근부, 후두개곡 및 후두개의 종양으로 인한 하인두의 폐쇄 여부를 검사하여 이러한 병변을 먼저 제거함으로써 증상이 좋아질 수 있는지 조사해야 한다<sup>19)</sup>. 그러나 대부분의 폐쇄성 수면무호흡 증후군의 경우에 비인두나 구인두의 폐쇄를 초래

하는 뚜렷한 질환이 있는 환자들을 제외하고는 이의 기전이 잘 알려져 있지 않고, 병태생리학적으로 무호흡의 원인으로 구인두의 협착과 기도근육의 긴장도 저하를 들고 있으며<sup>24)</sup>, 따라서 인두구조의 변화나 상기도의 신경조절의 변화가 이 질환을 발생시키는 것으로 생각하고 있다<sup>5)</sup>. 그래서 이러한 환자들은 대부분의 경우에 구인두의 조직이 아주 풍부하여 아래로 처진 연구개 및 구개수를 가지고 있고 구개편도가 커져 있으며 인두점막에 주름이 많이 발달되어 있다<sup>19)</sup>. 그 외 특수검사로서는 가장 중요한 다각적 수면검사를 시행하여 수면시의 심장, 호흡, 뇌파, 혈중 가스분압 등의 다각적 검사를 실시하는 것이 바람직하다<sup>15,19)</sup>.

일반적으로 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자에서 기도의 넓이는 매우 적어져 있고, 인두에서의 협착부위나 유순도가 증가되어 있는데<sup>15,25)</sup> 이러한 요인이 연구개조직에 작용하여 부종이 나타나고 조직이 아주 풍부하게 되며 이것이 무호흡 환자에서 이차적으로 떨림 역할로 작용되어 코골음 현상이 나타나고 음압효과까지 초래한다고 알려져 있다<sup>18)</sup>.

Wasicko 등<sup>22)</sup>과 Woodson 등<sup>24)</sup>은 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 채취한 인두조직의 광학현미경 소견상 혈관이나 림프관의 확장이 관찰되고 이러한 변화가 결국 부종을 초래하여 유순도를 증가시킨다고 하였다. 또한 근섬유의 파괴나 퇴화 현상이 나타나기도 하고 근섬유사이로 섬유조직이 축적된다고 하였는데 이것은 인두조직의 기계적 해리 현상을 의미한다고 하였다<sup>24)</sup>. 그러나 Stauffer 등<sup>17)</sup>은 근섬유의 변화에 있어서 비교적 비후된 부위가 많다고 하여 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 그 외에 점액선의 비후가 나타나는데 이것은 근섬유의 퇴화와 연관된 것이라고 하였고 일부에서 간질조직의 섬유화를 보이기도 하였으며, 선관의 확장도 보고하였는데 이것은 말단부위의 폐쇄에 따른 현상이라고 설명하였다<sup>24)</sup>. 그러나 일반적으로 선관의 폐쇄가 있으면 선의 비후보다는 위축이 발생하는데 이것과는 서로 상반된 결과가 나온 것에 대해서는 예기치 않았던 상황이라고 하였고, 이러한 선관의 변화가 수면

중 무호흡에 어떤 영향을 주는지는 알 수 없다고 하였다<sup>24)</sup>.

이상과 같이 수면무호흡 증후군 환자의 인두조직에 대한 광학현미경적 연구는 보고된바 있으나 아직 전자 현미경적 미세구조의 변화에 대한 연구는 극히 제한되어 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 구개수에 국한하여 전자현미경검사를 시행한 결과 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자에서는 대조군에 비하여 다양한 정도의 근위축 또는 비대를 보였고 때로 근변성의 소견을 보였으며, 말초신경섬유 또한 다양한 정도로 신경비대, 축삭 변성 및 수초 파괴 등이 보였다. 이러한 전자 현미경 소견으로 미루어 볼 때, 근섬유의 변화는 퇴화<sup>24)</sup> 또는 비후라고<sup>25)</sup> 보고하는 학자가 있기는 하나 본 연구에서는 이 두 가지 변화가 같이 관찰되었다. 말초신경세포 및 축삭의 변화에서는 지속적인 떨림의 영향으로 수초는 부분적으로 비대되어 있거나 갈라져 있었으며 축삭의 변성도 같이 동반된다고 하였는데<sup>26)</sup> 이는 본 논문의 결과와 일치하였다.

무호흡이 진행되고 인두조직의 떨림으로 인해 근섬유 및 신경세포의 변화가 초래되는지, 한편으로는 그 역의 결과인지 알아보는 노력이 시해되기도 하였는데 McNicholas 등<sup>10)</sup>은 정상 인간에서 국소마취제로 인두 표피의 지각신경을 마비시키면 무호흡지수가 증가한다고 하였고, Guilleminault 등<sup>9)</sup>은 동물실험에서 기도폐쇄에 대한 상기도의 반사반응은 상기도의 지각신경에 의존하며 만일 이러한 반사반응에 장애가 있을 때에는 상기도의 불안정을 초래한다고 하였으며 이러한 이유로 상기도의 신경조절의 변화가 수면무호흡의 원인이 된다고 하였으나 그 외에 인두구조와 연관된 복합된 상호작용에 의해 수면무호흡이 발생한다고 보는 것이 타당하겠다.

본 연구에서는 폐쇄성 수면무호흡 환자의 인두조직에 대한 전자현미경 소견에서 근세포의 근섬유 및 사립체, 축삭내 내형질세망이나 사립체등의 미세구조의 변화가 관찰되었으나 이러한 전자현미경학적 미세구조의 변화가 수면무호흡 증후군에서 나타나는 유순도의 증가

나 협착 등의 기능적 이상과 어떠한 관련을 갖고 있는지에 관해서는 앞으로 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

폐쇄성 수면무호흡 증후군으로 구개인두성 형술을 받은 30~40대의 성인남자 10명과 구강 및 비인두에 병변이 없고 코골음이나 수면중 무호흡이 없었던 30~40대의 성인남자 4명을 대조 군으로, 대조군 4명중 1명은 이학적 검사상 해부학적으로 인두부의 호흡기도폐쇄를 일으킬만한 원인이 없는 환자의 사체부검시, 나머지 3명은 만성 편도염이 있는 환자의 편도절출시 인두조직을 일부 채취하였고, 대조군 및 환자군 모두 구개수에서 조직을 채취하여 검사하였다.

그 결과를 요약하면 다음과 같다.

- 1) 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 인두조직의 전자현미경적 소견은 전반적으로 다양한 정도의 근위축 또는 비대를 보였다.
- 2) 폐쇄성 수면무호흡 증후군 환자의 조직은 때로 근변성의 소견을 보였으며, 말초신경섬유 또는 다양한 정도의 신경비대, 축삭변성 및 수초파괴 등이 보였다.

이상의 결과에서 수면무호흡 증후군 환자는 기도의 넓이가 적어져 있고, 인두에서의 협착현상이나 유순도가 증가되어 이러한 요인이 연구개조직에 작용하여 나타난 것으로 생각된다.

## References

- 1) Baker SA, Ross J: Sleep apnea syndrome and supraglottic edema. Arch Otolaryngol 106: 375~379, 1990
- 2) Borowiecki B, Pollack CP, Weitzman ED: Fiberoptic study of pharyngeal airway during sleep in patients with hypersomnia obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 88: 1310~1313, 1978

- 3) Boysen PG : Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 76 : 536, 1979
- 4) Brownell LG, West P, Sweatman P, et al : Protriptyline in obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 307 : 1037~1042, 1982
- 5) Dayal VS, Brais F : Tracheotomy in longterm management of sleep apnea. *J of Otolaryngol* 104 : 273~277, 1981
- 6) Guillemainault C, Simmon FB, Matta J, et al : Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy ; longterm follow experience. *Intern Med* 141 : 985~989, 1981
- 7) Guillemainault C, Tilkian A, Derment WC : Apnea syndrome. *Ann Rev Med* 27 : 465~484, 1976
- 8) Kletzker RG, Bastian RW : Acquired airway obstruction from histologically normal, abnormally mobile supraglottic soft tissues. *Laryngoscope* 100 : 375~379, 1990
- 9) Mangat D, Orr WC, Smith RO : Sleep apnea, hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 103 : 383~386, 1977
- 10) McNicholas Wt, Coffey M, McDonnell T, et al : Abnormal respiration during sleep in normal human subjects following selective topical oropharyngeal and nasal anesthesia. *Am Rev Respir Dis* 131 : 302, 1985
- 11) Moran WB, Orr WC, Fixley MS : Nonhypersomnolent patients with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol H & N Surg* 92 : 608, 1984
- 12) Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, et al : Pathogenesis of upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 44 : 931~938, 1978
- 13) Remmers JE, Anch AM, deGroot WJ, et al : Oropharyngeal muscle tone in obstructive sleep apnea before and after strychnine. *Sleep* 3 : 447~450, 1980
- 14) Richardson MA, Seid AB, Cotton RT, et al : Evaluation of tonsils and adenoid in sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 90 : 1106~1110, 1980
- 15) Rodgers GK, Chan KH, Dahl RE : Antral choanal polyp presenting as obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol H & N Surg* 117 : 914, 1991
- 16) Rodgers GK, Chan KH, Dahl RE : Antral choanal polyp presenting as obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol H & N Surg* 117 : 914, 1991
- 17) Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, et al : Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 140 : 724~728, 1989
- 18) Sukerman S, Healey GB : Sleep apnea syndrome associated with upper airway obstruction. *Laryngoscope* 89 : 878~885, 1979
- 19) Thawley SE : Sleep apnea disorders. In *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (ed. Cummings CW), 2nd Ed. St Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc pp1392~1413, 1992
- 20) Tilkian AG : Sleep-induced apnea syndrome. *Am J Med* 63 : 348, 1977
- 21) Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC, et al : Mechanics of the the rib cage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol* 43 : 600~602, 1977
- 22) Wasicko MJ, Hutt D, Parisi R, et al : The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 141 : 1569~1577, 1990
- 23) Weitzman ED, Pollack C, Borowiecki B, et al : The hypersomnia sleep apnea syndrome ; site and mechanism of upper air-

way obstruction. Sleep Respir 6 : 182, 1977

24) Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ : Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Lary-

ngoscope 101 : 1318~1322, 1991

25) Wright S, Haight J, Zamel N, et al : Changes in pharyngeal properties after uvulopalatopharyngoplasty. Laryngoscope 99 : 62~65, 1989