

An Implantable Device for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy

Sang-Wook Kim^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University Hospital, ²Institute of Health Sciences, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

폐쇄성 수면무호흡의 치료를 위한 이식형 치료기: 설하신경 자극 치료

김 상 욱^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실,¹ 건강과학연구원²

Received February 20, 2015

Accepted March 31, 2015

Address for correspondence

Sang-Wook Kim, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology,
Gyeongsang National University
Hospital, 79 Gangnam-ro,
Jinju 660-702, Korea

Tel +82-55-750-8177

Fax +82-55-759-0613

E-mail astroflower77@hanmail.net

Among current treatment options for obstructive sleep apnea (OSA) including surgeries and oral appliances, positive airway pressure (PAP) is accepted as a standard modality, particularly for moderate to severe OSA patients. Because long-term compliance for PAP is less than 50%, however, strong demands for a novel therapy have existed. Based on the findings that electromyographic activities of pharyngeal dilator muscles are significantly decreased in OSA patients during sleep, researches on hypoglossal nerve stimulation (HGNS) have been conducted. Therapeutic effects of HGNS on OSA have been proven through a series of clinical trials, and the American Food and Drug Administration recently approved its application on moderate to severe OSA patients who failed or are intolerant to PAP treatment. Given recent advances in HGNS therapy, it would be timely to review the history of HGNS and discuss its clinical implications.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(5):299-304

Key Words Electric stimulation therapy · Hypoglossal nerve · Implantable neurostimulators · Sleep apnea, obstructive · Tongue.

서 론

현재 폐쇄성 수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA)의 치료는 구개수구개인두성형술(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)에서부터 비만 수술(bariatric surgery)에 이르는 다양한 수술법, 하악전진장치(mandibular advancement device, MAD)로 대표되는 구강내 장치 및 지속기도양압술(continuous positive airway pressure, CPAP)의 세 가지로 크게 나뉘며 이 중 CPAP이 가장 치료 효과가 높아 특히 중등도-중증 OSA 환자에서는 표준 치료로 받아들여지고 있다.¹⁾ CPAP은 1981년에 호주의 Sullivan 등²⁾에 의해 처음 OSA 치료에 도입된 이후 30년 이상 임상에서 사용되어 온 효과적인 치료법이나 장기적 환자 순응도가 50%를 넘지 않는 문제로 인해 끊임 없이 대안적인 치료가 모색되어 왔다.³⁾ MAD의 OSA 치료 효과에

대해서도 1980년대부터 많은 연구들이 진행되었는데, 무작위 전향적 연구들에 기초한 치료 성공률은 50%, 치료 반응률은 14%로 전체 환자의 64%에서 유의한 호전을 보이는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 여기서 치료 성공이라 함은 치료 후 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 치료 전 대비 50% 미만으로 감소한 동시에 10 미만인 경우를 말하며, 치료 반응이라 함은 AHI가 50% 미만으로 감소하였으나 치료 후에도 10 이상인 경우를 뜻한다. 사실 CPAP을 견디지 못하는 많은 환자들이 MAD를 대안으로 선택하고 있으나 이러한 결과에서 보듯 MAD를 사용하는 환자의 1/3 정도에서는 뚜렷한 치료 효과를 볼 수 없으며 실제로 OSA의 중증도가 높아질수록 MAD의 치료 성공률은 떨어진다. 또한, 심각한 합병증은 드물지만 과도한 침분비나 치아의 불편감 등 MAD 착용에 따른 부작용은 드물지 않다.⁴⁾ 무엇보다 CPAP과 MAD 모두

무호흡증의 치료 효과뿐만 아니라 궁극적으로 편안한 수면을 원하는 환자들에게는 만족스럽지 않은 치료임에는 분명하다.

수술은 치료 이후에 환자들의 지속적인 노력이 요구되지 않는다는 측면에서 치료 성공률만 높다면 OSA에 대한 가장 이상적인 치료법이 될 수 있다. 하지만, 1981년에 Fujita 등⁶⁾에 의해 소개된 UPPP의 장기적 치료 성공률이 50%를 넘지 못하고, CPAP과 대등한 성공률을 보이는 것으로 알려진 상악악 전진술(maxillomandibular advancement, MMA)의 경우에 다양한 합병증을 동반할 수 있는 매우 침습적인 수술법으로 OSA의 보편적인 치료법으로 자리 잡기에는 무리가 있다.^{7,8)} 현재까지 OSA 환자에서 자연수면 중 상기도 폐쇄 부위를 정확히 검사할 수 있는 방법은 없지만 연구개 및 설기저부 뒤 공간을 모두 확장하는 수술인 MMA의 높은 성공률과 연구개 단독 수술의 낮은 성공률은 OSA의 치료에 있어 설기저부 폐쇄를 해소하는 것이 중요하다는 점을 시사한다. 설기저부 뒤 공간 폐쇄를 해소하기 위해 현재까지 이설근 전진술(genioglossus advancement, GA), 설골 현수법(hyoid suspension), 정중 설절제술(midline glossectomy)과 같은 다양한 수술법이 고안되어 사용되어 왔으나 치료 효과에 대한 근거가 미약하다.⁹⁾ 이러한 수술뿐만 아니라 Repose system, Advance System Tongue Implant와 같은 이식형 치료기도 개발되고 사용되었으나 6개월 이내의 단기간의 효과만 일부 보고되었을 뿐 아직까지 설기저부 뒤 공간 폐쇄를 효과적으로 해결할 수 있는 것으로 증명된 방법은 없다.^{10,11)} 이러한 상황에서 2014년 4월과 11월에 각각 Inspire Medical사의 Inspire Medical System(Inspire Medical Systems Inc., Maple Grove, MN, USA)과 aura6000™ System(ImThera Medical Inc., San Diego,

CA, USA)이라는 설하신경 자극(hypoglossal nerve stimulation, HGNS) 장치(Fig. 1)가 OSA에 대한 새로운 치료법으로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 얻었다. 특히, Inspire Medical System의 경우 무작위 코호트 연구 결과가 2014년 1월에 임상분야 최고 권위자인 New England Journal of Medicine에 게재되는 등 그 치료 효과를 검증 받았다.¹²⁾ 이제 HGNS가 OSA의 새로운 치료법의 하나로 자리잡게 된 만큼 이에 대한 이해가 필요한 시점이라 생각된다.

설기저부 뒤 공간 폐쇄 해소를 위한 수술적 시도

하악골 후퇴증을 동반한 OSA 환자에서 하악골 전진술의 치료 효과가 보고된 이후, GA가 OSA의 대안적인 치료로 도입되었다.^{13,14)} 이후, OSA 환자가 하악골뿐 아니라 상악골의 부전 소견도 동반한다는 보고와 함께 MMA가 OSA의 치료법으로 도입되었고, 장기 추적 관찰 결과 CPAP과 대등한 치료 효과가 있는 것으로 확인되었다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 하지만, 전술한 바와 같이 MMA는 매우 침습적인 수술로 외모 변화를 포함한 다양한 합병증을 동반한다는 점에서 OSA 치료를 위한 보편적인 수술법으로 받아들이기는 어려울 것으로 보인다. 2000년대에 들어와서 상기 수술들과 비슷한 원리를 가지면서 보다 덜 침습적인 방법으로 설기저부 뒤 공간 폐쇄를 해결하기 위한 치료들이 도입되었는데 그 중 대표적인 치료법이 설기저부를 관통하는 봉합사를 이용하는 방법이었다.¹⁸⁾ 이스라엘의 InluENT사에서 개발한 Repose system이라는 치료법으로, 구개저의 중앙에 삼입기를 넣어 하악골에 나사를 고정하고 혀 속으로 봉합사를 관통시켜 설기저부를 감싸도록 한 뒤 하악골에 고정된 나사에 연결하는 방식이었는데 기대와 달리 봉합사에 의해 혀의 근육 조직이 끊어지는 현상(cheese-cutting phenomenon) 등으로 인해 치료 성공률이 20%로 매우 낮게 보고되었다.¹⁹⁾ 이와 유사하지만 봉합사가 아닌 혀의 중앙부를 관통하는 갈고리를 이용하여 혀를 하악골 방향으로 당겨주는 방법도 제안되었는데, Repose system과 달리 갈고리가 연결된 줄을 하악골에 고정된 도르래에 연결한 뒤 일정 기간 후 국소마취 하 2차 수술로 장력을 조절하는 방식의 치료였다.²⁰⁾ 이러한 치료법은 미국 Aspire Medical사에서 개발한 Advance System Tongue Implant라는 이름의 치료기로 환자 대상 연구를 시행하였으나 6개월간의 추적관찰 결과 치료 효과는 제한적이었다.¹¹⁾

혀 속에 이식하는 형태의 치료기가 현재까지 성공하지 못한 가장 큰 이유는 연하와 발성이라는 혀의 고유의 기능 때문으

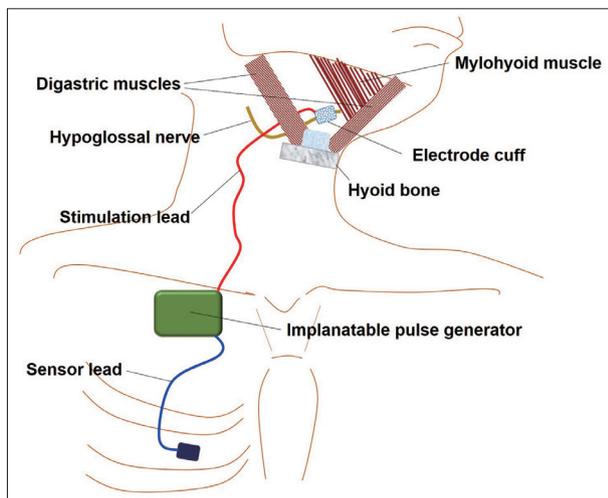


Fig. 1. Schematic description of the hypoglossal nerve stimulation system. The implantable pulse generator is connected to the respiratory sensor and the cuff electrode around the hypoglossal nerve by the sensor lead and the stimulation lead, respectively.

로 생각된다. 즉, 치료기의 작용 기전이 수면 시 혀가 후방으로 이동함으로써 발생하는 상기도 폐쇄를 막는 것인데 이는 혀의 정상적인 연하작용을 방해하게 된다. 혀는 연하 및 발성을 위해 끊임없이 움직이며 정상적으로 연하는 하루에 600 회 정도 일어나는 것으로 알려져 있는데, 수면 시에도 반복적으로 일어나므로 이러한 과정에 의해 혀 속에 이식된 장치가 손상을 입거나 장치에 의해 혀 조직이 손상되는 현상을 피하기 어려울 것이다.²¹⁾ 혀의 복잡한 해부학적 구조도 이식형 치료기 개발에 어려움을 초래한다. 혀는 종과 횡으로 견고하게 연결된 4개의 근속(fascicle)으로 이루어진 내인근이 이설근, 경상설근(styloglossus), 설골설근(hyoglossus) 등의 외인근과도 유기적으로 연결되어 있어 절개면을 찾기가 어렵고, 중앙에서 측면으로 벗어날수록 설동맥, 설정맥, 설신경, 설하신경 및 악하선관 등 정상 구조물들의 손상 가능성이 높아진다.²²⁾ 또한, 설하신경의 운동종말판(motor endplate)은 혀 근육에 띠(band) 형태로 존재하는데, 내인근 및 외인근의 종류마다 그 배열이 다르며 특히 이설근의 수평근속(horizontal fascicle)이나 내인근의 상종근속(superior longitudinal fascicle)과 횡근속(transverse fascicle) 등은 2개 혹은 그 이상의 운동종말판 띠가 존재하는 등 매우 복잡한 구조를 가지고 있어, 이러한 구조의 손상을 피하면서 혀 속에 기기를 이식하는 수술법을 고안하기는 쉽지 않다.²³⁾ 이러한 혀의 해부생리학적 특성을 고려하면 낮 시간 동안의 연하와 발성을 방해하지 않으면서 동시에 수면 시 혀에 의한 상기도 폐쇄를 해소할 수 있는 방법으로 설하신경을 전기적으로 자극하는 치료를 시도한 것은 합리적인 접근이었다고 생각된다.

설하신경 자극 치료의 도입과 발전 그리고 상용화

말초신경의 기능적 전기 자극(functional electrical stimulation)의 효과는 상·하지의 신경근육질환, 난치성 통증 및 호흡 부전 등의 치료를 위해 과거부터 꾸준히 연구되어 왔으며, 반복적인 전기 자극에 따른 신경 손상 발생 여부에 대한 동물실험을 비롯하여 신경 손상을 방지하기 위한 전기 자극 프로토콜을 확립하기 위한 연구들도 병행되어 왔다.^{24,25)} OSA 환자에 있어 전기 자극 치료에 대한 아이디어는 1978년에 발표된 Guilleminault 등²⁶⁾의 연구에서 시작되었다. 이 연구에서는 건강인과 OSA 환자를 대상으로 수면 중 구개설근, 구개인두근, 이설근 등의 상기도 확장근의 근전도 활성을 측정하였는데 OSA 환자에서 무호흡이 발생할 때 이러한 근육의 근전도 활성도가 현저히 감소하는 현상을 확인하였다.²⁶⁾ 이후 Miki 등^{27,28)}은 개에서 바늘전극을 이용하여 이설

근의 전기 자극을 통해 상기도의 저항을 낮출 수 있음을 밝힌 동시에 6명의 OSA 환자를 대상으로 기관(trachea)의 호흡음을 감지하여 무호흡 발생시 활성화되는 전극을 악하부(submental region) 피부에 부착하여 전기 자극을 주는 설하신경 자극(HGNS) 치료를 통해 무호흡 지수(apnea index), 85% 미만의 산소포화도 저하 발생 횟수 등 OSA의 중증도 관련 지표가 유의하게 개선되었다는 것을 최초로 보고하였다. 또한, Fairbanks와 Fairbanks²⁹⁾도 마취된 개와 수면 상태의 사람에게서 설하신경을 자극함으로써 상기도 폐쇄를 해소할 수 있음을 보고하였으며, Schwartz 등³⁰⁾도 제뇌(decerebrate) 고양이를 이용하여 설하신경의 전기 자극에 따른 상기도의 압력 변화를 측정하였으며 근위부가 아닌 원위부 설하신경 자극을 통해 상기도 임계폐쇄압(critical closing pressure, Pcrit)을 낮출 수 있음을 증명하였다. 하지만, 동물실험이 아닌 환자 대상 연구에서는 일관된 결과를 볼 수 없었는데, Edmonds 등³¹⁾의 연구에 의하면 각성 상태의 OSA 환자에서 악하부의 경피적 전기 자극과 함께 전산화단층촬영을 시행한 결과 상기도의 면적이 증가하지 않았으며 수면 시에도 전기 자극에 의한 수면호흡장애 호전 효과를 얻을 수 없었다고 보고하였다. 또한, Guilleminault 등³²⁾은 악하부 표면 전극과 마우스피스 형태의 구강내 삽입 전극을 이용한 실험에서 악하부 표면 전극이 활경근(platysma muscle)의 수축을 유발할 뿐 상기도에 직접적인 영향은 없었으며, 구강내 삽입 전극을 통한 전기 자극은 혀의 전방이 아닌 후방 이동을 유발한다는 결과를 보고하였다. 이렇듯 전기 자극 치료의 효과에 대한 상반된 연구 결과는 혀의 전방 이동을 일으키는 근육을 선택적으로 자극하는 방법에 의해 극복되기 시작했다. Schwartz 등³³⁾은 OSA 환자를 대상으로 섬세한 와이어 전극을 이용하여 혀의 후방 이동을 일으키는 경상설근 및 설골설근과 혀의 전방 이동을 일으키는 이설근을 선택적으로 자극하였으며, 이설근만을 선택적으로 자극한 경우 수면호흡장애를 유의하게 호전시킬 수 있었으며 수면 중 각성이나 수면주기의 교란을 일으키지도 않음을 보고하였다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 Goding 등³⁴⁾과 Schwartz 등³⁵⁾은 혀의 전방 이동에 주로 관여하는 설하신경의 내측 분지를 선택적으로 자극할 수 있는 띠(cuff) 형태의 전극을 개에 이식한 뒤 자극 실험을 시행하였다. 실험에서 사용된 전극은 흉부에 별도로 이식된 파발생기(pulse generator)와 연결되어 반복적인 전기 자극을 줄 수 있는 형태였으며, 좌우 설하신경을 각각 하루에 8시간씩 2주씩 서로 번갈아 가며 총 4주간 자극을 줌으로써 효과적으로 상기도 저항을 낮출 수 있었으며 실험 종료 후 시행한 조직학적 검사에서 신경과 신경막의 손상은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 해당 저자들은 이후 Medtronic사의 InspireTM I system이라는 자극 장치로 8명의

OSA 환자를 대상으로 임상시험을 진행하였으며 이를 통해 AHI가 수술 전 평균 52.0 ± 20.4 에서 수술 후 평균 22.6 ± 12.1 로 감소하는 등 OSA 중증도 관련 지표가 뚜렷하게 호전됨을 확인하였다. 또한, 평균 1년간의 추적관찰 기간 동안 치료기와 관련된 이상반응도 없었으며 시험에 참여한 8명의 환자 중 3명은 시험이 종료된 이후에도 Inspire™ I system을 OSA의 1차 치료로 선택하였다고 하였다. 한편, 설하신경 내측 분지의 선택적 자극 효과를 뒷받침하는 후속 연구도 진행되었는데, Bailey와 Fregosi³⁶⁾는 쥐에서 혀의 전방 이동을 일으키는 내측 분지를 선택적으로 자극하는 것과 설하신경 전체를 자극하는 방법 간의 차이를 비교하였는데 두 가지 방법 모두 상기도 조직의 경도를 증가시키는, 즉 상기도의 폐쇄성(collapsibility)을 감소시키는 효과는 비슷하였고, 기도가 좁아진 조건에서 기도의 면적을 증가시키는 효과는 내측 분지를 선택적으로 자극하는 경우에만 가능하다는 것을 증명하였다.

한편, 설하신경 전기 자극의 OSA 치료 효과가 확인되면서 Inspire™ I system과 비슷한 치료기들이 등장하였으며 이를 이용한 임상시험들이 진행되었다. Apex medical사의 HGNS system에 대한 다기관 임상시험 결과 AHI가 수술 전 평균 43.1 ± 17.5 에서 수술 후 평균 19.5 ± 16.7 로 유의하게 감소하는 효과를 보였다. 또한, 전기 자극에 의한 환자의 각성은 유발되지 않았으며 전기 자극의 강도를 늘려서 치료 효과를 높일 수 있다는 것도 확인되었다.^{37,38)} 하지만, 환자 중 두 명에서 각각 감염 및 전극 이탈이라는 이상반응이 발생하여 치료기를 제거하거나 교체해야 하는 문제도 발생했다.³⁷⁾ ImThera Medical사의 aura6000™ System에 대한 임상시험에서도 기존 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 즉, 수술 전 평균 AHI가 45 ± 18 에서 수술 후 평균 21 ± 17 로 유의하게 감소하였다. 하지만, 이 연구에서도 두 명의 환자에서 혀의 일측 불완전 마비(paresis)라는 이상반응이 발생하였다. 다행히 두 환자의 마비 증상은 각각 2개월 및 3개월 뒤에 완전 회복이 되었지만 전기 자극 치료의 안전성에 대한 추가적인 검증이 필요함을 보여주었다.³⁹⁾ 가장 최근에는 Inspire system에 대한 최초의 무작위 임상시험 결과가 발표되었다. $20 \leq \text{AHI} \leq 50$, supine AHI ≥ 10 인 126명의 성인 OSA 환자들을 대상으로 치료기 이식 수술을 시행한 뒤 12개월 이상의 장기 추적 관찰을 시행하였으며, 전기 자극 치료에 반응을 보인 환자 중 가장 먼저 12개월째 추적 관찰에 이른 46명을 무작위 배정 해서 23명의 환자에서는 치료를 지속하고, 나머지 23명의 환자에서는 전기 자극을 중단하고 1주일 뒤 수면다원검사를 시행하였으며, 치료 중단군에서는 AHI가 평균 18.2만큼 증가한 데 반해 치료 지속군에서는 1.7만 증가한 결과를 보여 전기 자극의 OSA에 대한 치료 효과를 증명하였다.¹²⁾

전기 자극 치료의 적응증 및 한계

위의 임상시험 결과를 바탕으로 FDA에서는 다음의 적응증으로 OSA 환자에 대한 HGNS 치료를 승인하였다.

1) 22세 이상의, AHI 20 이상 65 이하인 중등도-중증 OSA 환자이면서, 2) PAP 치료에서 실패(failure) 혹은 불내성(intolerance)을 보이고, 3) 해부학적 검사에서 연구개 뒤 공간의 완전 원형 폐쇄(complete concentric collapse)를 보이지 않는 환자

이 때 2)에서 PAP 치료 실패는 PAP 치료에도 불구하고 AHI가 20 이하로 떨어지지 않는 경우를 의미하며, PAP 치료 불내성은 일주일에 5일 이상, 하루에 4시간 이상 PAP을 사용하지 못하는 경우 혹은 PAP 치료를 원하지 않는 경우 모두를 의미한다.

한편, HGNS가 OSA의 새로운 치료법으로 인정은 받았지만 여전히 극복해야 할 과제가 많다. 최근까지 진행된 일련의 임상시험 결과를 보면 HGNS가 치료 전에 비해 유의한 평균 AHI의 감소 효과를 보이지만 치료 후에도 평균 AHI가 20 내외에 이르는 중등도 무호흡증이 지속되므로, 향후에 환자의 각성이나 수면주기의 교란을 일으키지 않으면서 치료 효과를 높이기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.^{12,37,39)} 또한, 현재로서는 배터리의 수명 한계로 인해 반복적인 수술이 필요한데 심박조율기가 필요한 부정맥 환자의 경우 치료를 하지 않으면 사망과 직결되므로 배터리 교체를 위한 반복적인 수술을 감내하지만 얼마나 많은 환자들이 OSA에 대한 반복적인 수술을 받아들일지는 미지수이다. 즉, CPAP의 가장 큰 문제인 환자 순응도라는 측면에서 HGNS가 얼마나 더 나은지는 검증이 필요하다. 비단 배터리 문제뿐만 아니라 임상시험 과정에서 이식된 기기의 고장 및 수술부위 감염으로 이식된 치료기를 교체 혹은 제거하는 수술이 필요한 경우도 발생했고, 혀의 일시적인 마비 증세를 보이는 환자도 발생하는 등 반복적인 전기 자극에 따른 설하신경의 손상도 우려되었던 바 치료기 이식과 관련된 안전성의 문제가 어느 정도 있을지에 대해서도 장기적인 추적관찰이 필요하다. 또한, HGNS를 시행받은 환자들은 기기를 이식한 채로는 자기공명영상 촬영을 할 수 없는데 이러한 점도 전기 자극 치료가 보편화되는 데에 큰 걸림돌로 작용할 수 있을 것으로 생각된다. OSA 환자에 있어 HGNS 치료가 보편화되기 위해서는 이러한 문제를 해결하기 위한 지속적인 연구가 필요할 것이다.

결론

OSA에 대한 HGNS는 적어도 현재까지 임상에 도입된 OSA

치료법 중 연하와 발성이라는 혀의 정상적인 기능을 방해하지 않으면서 수면 중 설기저부에 의한 상기도 폐쇄를 해소할 수 있는 유일한 이식형 치료기이다. 하지만, 치료 후 평균 AHI가 20 전후로 남아 CPAP에 비해 낮은 치료 효과를 보이며, 배터리의 수명에 따른 재수술의 필요성, 기기 고장 가능성, 수술부위 감염 혹은 설하신경 손상 가능성 등과 관련된 안전성 문제 등 한계도 분명히 있다. 그럼에도 불구하고 CPAP의 낮은 환자 순응도를 고려하면 향후 HGNS 혹은 또 다른 형태의 이식형 치료기에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요할 것으로 보인다.

Acknowledgments

This research was supported by the grant of Institute of Health Sciences of Gyeongsang National University (IHS GNU-2013-02) and the grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (HI13C13590000).

REFERENCES

- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. 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.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862-65.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):173-8.
- Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11(1):1-22.
- George PT. A modified functional appliance for treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Orthod* 1987;21(3):171-5.
- Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89(6):923-34.
- Janson C, Gislason T, Bengtsson H, Eriksson G, Lindberg E, Lindholm CE, et al. Long-term follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:257-62.
- Pirklbauer K, Russmueller G, Stiebellehner L, Nell C, Sinko K, Millesi G, et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(6):e165-76.
- Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(2):206-13.
- Gillespie MB, Ayers CM, Nguyen SA, Abidin MR. Outcomes of hyoid myotomy and suspension using a mandibular screw suspension system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(2):225-9.
- Pavelec V, Hamans E, Stuck BA. A study of the new generation of the advance system tongue implants: three- and six-month effects of tongue to mandible tethering for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2011;121(11):2487-93.
- Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(2):139-49.
- Bear SE, Priest JH. Sleep apnea syndrome: correction with surgical advancement of the mandible. *J Oral Surg* 1980;38(7):543-9.
- Johnson NT, Chinn J. Uvulopalatopharyngoplasty and inferior sagittal mandibular osteotomy with genioglossus advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;105(1):278-83.
- Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 1986;9(4):469-77.
- Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, Nino-Murcia G. Maxillary, mandibular, and hyoid advancement: an alternative to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(5):584-8.
- Vicini C, Dallan I, Campanini A, De Vito A, Barbanti F, Giorgiomarrano G, et al. Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol* 2010;31(1):14-20.
- DeRowe A, Gunther E, Fibbi A, Lehtimäki K, Vahatalo K, Maurer J, et al. Tongue-base suspension with a soft tissue-to-bone anchor for obstructive sleep apnea: preliminary clinical results of a new minimally invasive technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1):100-3.
- Miller FR, Watson D, Malis D. Role of the tongue base suspension suture with The Repose System bone screw in the multilevel surgical management of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(4):392-8.
- Hamans E, Boudewyns A, Stuck BA, Baisch A, Willemen M, Verbraecken J, et al. Adjustable tongue advancement for obstructive sleep apnea: a pilot study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117(11): 815-23.
- Hiiemäe KM, Palmer JB. Tongue movements in feeding and speech. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(6):413-29.
- Sanders I, Mu L. A three-dimensional atlas of human tongue muscles. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296(7):1102-14.
- Mu L, Sanders I. Human tongue neuroanatomy: nerve supply and motor endplates. *Clin Anat* 2010;23(7):777-91.
- Kim JH, Manuelidis EE, Glenn WW, Fukuda Y, Cole DS, Hogan JF. Light and electron microscopic studies of phrenic nerves after long-term electrical stimulation. *J Neurosurg* 1983;58(1):84-91.
- Agnew WF, McCreery DB, Yuen TG, Bullara LA. Histologic and physiologic evaluation of electrically stimulated peripheral nerve: considerations for the selection of parameters. *Ann Biomed Eng* 1989;17(1):39-60.
- Guilleminault C, Hill MW, Simmons FB, Dement WC. Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies. *Exp Neurol* 1978;62(1):48-67.
- Miki H, Hida W, Shindoh C, Kikuchi Y, Chonan T, Taguchi O, et al. Effects of electrical stimulation of the genioglossus on upper airway resistance in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5): 1279-84.
- Miki H, Hida W, Chonan T, Kikuchi Y, Takishima T. Effects of submental electrical stimulation during sleep on upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(5):1285-9.
- Fairbanks DW, Fairbanks DN. Neurostimulation for obstructive sleep apnea: investigations. *Ear Nose Throat J* 1993;72(1):52-4, 57.
- Schwartz AR, Thut DC, Russ B, Seelagy M, Yuan X, Brower RG, et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1144-50.
- Edmonds LC, Daniels BK, Stanson AW, Sheedy PF 3rd, Shepard JW Jr. The effects of transcutaneous electrical stimulation during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(4):1030-6.
- Guilleminault C, Powell N, Bowman B, Stoohs R. The effect of electrical stimulation on obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107(1):67-73.
- Schwartz AR, Eisele DW, Hari A, Testerman R, Erickson D, Smith

- PL. Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81(2):643-52.
- 34) Goding GS Jr, Eisele DW, Testerman R, Smith PL, Roertgen K, Schwartz AR. Relief of upper airway obstruction with hypoglossal nerve stimulation in the canine. *Laryngoscope* 1998;108(2):162-9.
- 35) Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(10):1216-23.
- 36) Bailey EF, Fregosi RF. Pressure-volume behaviour of the rat upper airway: effects of tongue muscle activation. *J Physiol* 2003;548(Pt 2): 563-8.
- 37) Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep* 2011;34(11):1479-86.
- 38) Schwartz AR, Barnes M, Hillman D, Malhotra A, Kezirian E, Smith PL, et al. Acute upper airway responses to hypoglossal nerve stimulation during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):420-6.
- 39) Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengelé B, Rodenstein D. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* 2013;41(2):360-7.

정답 및 해설

답 Dentigerous cyst

해설 Reference: 이비인후과학-두경부외과학 제3편 비과 p.1271