

폐쇄성 수면 무호흡증과 간질성 폐질환 Obstructive Sleep Apnea in Interstitial Lung Disease

김신범 · 이상학 · 강현희

Shin Bum Kim, Sang Haak Lee, Hyeon Hui Kang

■ ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a common disorder in which respiratory flow decreases or disappears despite respiratory effort due to occlusion of the upper respiratory tract during sleep. Oxidative stress and systemic inflammatory reaction induced by the obstruction cause complications such as hypertension, coronary artery disease, and diabetes and increase cancer incidence. Furthermore, in patients with interstitial lung disease, obstructive sleep apnea has a very high prevalence and is thought to have a close pathophysiological and clinical correlation. In other words, obstructive sleep apnea could be the cause or a complication of interstitial lung disease ; when these two afflictions coexist, the prognosis of the patient is worse. In patients with interstitial lung disease with obstructive sleep apnea, CPAP treatment significantly improved sleep and quality of life, as well as improved morbidity and mortality in a recent study. Therefore, early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung disease are very important, and additional studies designed to include patients with idiopathic pulmonary fibrosis as well as patients with advanced interstitial lung disease should be performed. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2017 : 24(1) : 19-23**

Key words: Obstructive sleep apnea · Interstitial lung disease · Sleep disorder · CPAP treatment.

서 론

폐쇄성 수면 무호흡증은 호흡노력에도 불구하고 상기도의 부분적 혹은 완전한 폐쇄로 인해 수면 중 호흡 기류의 감소나 소실이 발생하는 질환이다. 전 세계적으로 유병률은 2~4% 정도로 알려져 있으며 국내에서도 3.2~4.5%로 보고된다(Kim 등 2004). 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 발견되는 이러한 상기도의 부분적 혹은 완전한 폐쇄는 저산소증, 고이산화탄소증에 의한 가스 교환 장애, 수면 중 반복되는 각성에 의한 수면 단절, 그리고 자율신경계 자극 등을 유발하고, 이

로 인해 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사성 질환, 신경학적 질환이 유발 또는 악화되는 것으로 알려져 있다(Moon 1998).

간질성 폐질환은 폐의 간질을 주로 침범하며 점차 진행되는 만성적인 염증과 섬유화를 특징으로 하는 여러 다양한 질환군을 통칭하는 것으로, 치료가 어려워 높은 이환율과 사망률을 보인다. 간질성 폐질환에 이환된 환자들은 마른 기침과 운동 시 호흡곤란 등의 주간 증상뿐 아니라, 야간 기침, 호흡곤란, 복용약제 및 저산소증 등으로 인해 수면장애를 겪는 것으로 알려져 있다(Perez-Padilla 등 1985). 또한, 최근 연구에서는 서파수면(slow wave sleep)과 렘수면(REM sleep)의 감소를 특징으로 하는 정상적인 수면구조의 파괴 및 수면효율의 저하 등 수면장애를 겪는 것으로 알려졌다(Aydogdu 등 2006). 그러나 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률은 연구에 따라 차이가 크고 상관관계 또한 명확하지 않다.

본 논문에서는 문헌 고찰을 통해 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 역학, 상관관계, 임상적 의의에 대해 알아보려 한다.

Received: May 30, 2017 / Revised: June 19, 2017

Accepted: June 19, 2017

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Corresponding author: Hyeon Hui Kang, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, 180 Wangsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02559, Korea
Tel: 02) 958-2114, Fax: 02) 968-7250
E-mail: khh3822@catholic.ac.kr

본 론

1. 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 역할

폐쇄성 수면 무호흡증이 고혈압, 부정맥 등 다양한 심혈관계 질환과 당뇨병과 같은 대사성 질환과 밀접히 연관되어 있다는 것은 여러 연구를 통해 이미 잘 알려진 사실이나, 폐쇄성 수면 무호흡증과 간질성 폐질환의 관련성은 아직 명확히 알려져 있지 않다.

최근 특발성 폐섬유화증 환자를 대상으로 한 소수의 연구들에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률은 59~90%로 보고되었다(Aydogdu 등 2006 ; Mermigkis 등 2007 ; Lancaster 등 2009 ; Mermigkis 등 2010 ; Kolilekas 등 2013). 이는 일반 인구에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률(2~4%)(Lawrence 등 2009)과 비교했을 때 매우 높은 수준으로, 폐쇄성 수면 무호흡증의 중요한 원인으로 제시되는 비만과 상기도의 해부학적 이상 등의 요인을 배제하지 않은 결과라 하더라도 일정한 경향을 시사하는 결과라 할 수 있다. 또한 비만과 상기도 이상이 동반된 환자를 배제 후, 특발성 폐섬유화증 환자뿐 아니라 사르코이드증과 전신성 경화증 환자도 포함하여 전향적으로 시행한 Pihtili 등의 연구에서는 간질성 폐질환 환자에 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률이 68%로 보고되었다(Pihtili 등 2013). 그러나 앞서 언급한 연구들은 매우 적은 수의 환자를 대상으로 진행되었거나, 폐쇄성 수면 무호흡증 환자의 병인으로 언급되는 비만 등의 독립변수가 통제되지 않은 점, 특발성 폐섬유화증 환자만 대상으로 이루어진 점 등 한계를 갖고 있어 향후 이에 대한 보다 정밀한 연구가 필요하다고 할 수 있겠다.

2. 간질성 폐질환과 폐쇄성 수면 무호흡증의 상관관계

1) 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 많은 이유

(1) 감소된 폐용적과 기도 개방성

폐쇄성 수면 무호흡증은 상기도의 개방성을 유지하는 해부학적 구조의 불안정성, 흡기 시 음압에 대한 상기도 이완근의 반응 감소, 중추성 호흡조절의 불안정성 등의 원인으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다(White 2005). 비만으로 인해 기도를 둘러싼 연조직의 양이 증가하거나, 작은 상악과 하악으로 인해 상기도의 개방성이 유지되기 어려운 상태와 같은 해부학적 요인을 배제하고, 간질성 폐질환 자체가 수면 중 기도에 미치는 영향을 고려하자면 폐용적의 감소가 특징적이다. 흡기 시 폐는 신전 되며 기관과 후두를 아래쪽으로 잡아당겨서(caudal traction) 기도를 뻗뻗하게 만들고 협착성

(collapsibility)을 줄이는 경향이 있다(Van de Graaff 1988 ; Van de Graaff 1991). 반듯이 누운 자세(supine)의 수면 등 폐용적의 감소가 유발되는 상황에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 유발 또는 악화되는 이유가 이 때문이다. 간질성 폐질환과 같은 제한성 환기장애 환자에서도 감소된 폐용적이 유사한 기전으로 폐쇄성 수면 무호흡증을 유발 또는 악화할 수 있을 것으로 설명된다(Sériès 등 1988 ; Heinzer 등 2005). 이런 관점에서 폐기능과 폐쇄성 수면 무호흡증의 중증도 사이의 상관관계를 조사한 몇몇의 연구가 있으나, 일관된 결과를 보여주고 있지는 않다. Mermigkis 등은 렘수면의 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 총폐용적과 음의 상관관계가 있으며($p = 0.03, r = 0.38$) 폐확산능(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)가 수면 중 평균 산소포화도와 양의 상관관계가 있다고 발표하였다($p = 0.02, r = 0.39$; Mermigkis 등 2010). 그러나 다른 연구들에서는 폐기능 검사 결과와 AHI 사이의 어떤 관련성도 발견하지 못하여 추가적인 대단위 연구가 필요할 것으로 보인다(Lancaster 등 2009 ; Pihtili 등 2013).

(2) 중추성 호흡조절의 불안정성

앞서 언급한 바와 같이 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서는 해부학적 구조의 불안정성이나 상기도 이완근의 반응 감소 이외에, 중추성 호흡조절의 불안정성도 수면 중 호흡에 영향을 미칠 것으로 여겨지고 있다. 수면 중 저산소증이나 고이산화탄소증이 발생하면 호흡중추에 의한 화학반사가 발생하여 호흡근을 자극하여 적극적인 환기를 유발하고, 인두 이완근들을 자극하여 상기도의 개방성을 유지하게 된다. 어떤 사람들은 이러한 화학반사가 지나치게 항진되어 있어 과 환기를 유발하고 저이산화탄소증을 초래하여, 이것이 다시 무호흡을 일으키는 악순환을 겪게 된다. 이를 효과적으로 설명하는 것이 loop gain (LG)라는 개념이다(Younes 2008). LG를 호흡조절 체계 내에서 생각해보면 장애에 대한 반응(response to disturbance)을 장애 그 자체(the disturbance itself)로 나눈 값으로 정의할 수 있다. 만약 LG가 1보다 크다면 무호흡 또는 저호흡 발생 시 이에 대한 중추성 호흡조절 시스템이 과민하게 반응하여 주기적인 호흡곤란을 일으키고, 1보다 작다면 호흡장애에 대한 반응이 적절하여 안정을 이룰 수 있다는 개념이다.

$$\text{Loop gain} = (\text{response to disturbance}) / (\text{the disturbance itself})$$

이러한 중추성 호흡조절의 불안정성은 폐쇄성 수면 무호흡증을 유발하는 중요한 원인으로 알려져 있다(White 2005 ; Younes 2008). 간질성 폐질환 환자의 경우 폐쇄성 수면 무

호흡증의 존재와 무관하게 수면 중 저산소증 발생 빈도가 증가한다. 따라서 정상인보다 더 높은 LG 값을 갖는, 즉 중추성 호흡조절의 불안정성을 갖고 있는 간질성 폐질환 환자는 앞서 언급한 수면 중 저산소증에 의한 주기적 호흡이 보다 빈번하게 발생하여 폐쇄성 수면 무호흡증이 발생할 가능성이 더 높을 것이다(Marcus 등 2010).

2) 간질성 폐질환에 대한 폐쇄성 수면 무호흡증의 영향

(1) 폐쇄성 수면 무호흡증은 간질성 폐렴을 일으키는가?

폐쇄성 수면 무호흡증과 간질성 폐질환의 높은 역학적 상관관계를 바탕으로, 폐쇄성 수면 무호흡증이 간질성 폐질환을 유발 혹은 악화시킬 가능성에 대한 여러 연구가 진행되었다. 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서는 만성 간헐성 저산소증(chronic intermittent hypoxia, CIH)이 발생하고 이는 산화 스트레스(oxidative stress)와 조직손상을 유발하는 체내 활성산소종(reactive oxygen species)의 과도한 축적을 야기한다(Prabhaker과 Kumar 2004). 또한 산화 스트레스는 대표적 간질성 폐질환인 특발성 폐섬유화증의 발생과 병태생리에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고된다. 특발성 폐섬유화증의 명확한 병인이나 발생 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 대체로 지속적인 자극에 의한 상피세포의 손상과 이에 대한 치유과정의 이상에 의해 섬유화가 일어나는 것으로 설명된다. 산화 스트레스는 과도한 폐의 염증반응을 유발하고, 이로 인해서 폐섬유화로 귀결되는 상피, 내피세포의 파괴(epithelial and endothelial cell destructions)와 과항진된 복구 매커니즘(repair mechanism)이 유발되는 것으로 알려져 있다(Ward 2010). 실제로 산화 스트레스의 생물학적 표지자로 여겨지는 지질과 단백질 산화물이 특발성 폐섬유화증 환자의 호기 공기(exhaled air), 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid), 폐 조직 내에서 과도하게 증가되어 있는 것으로 보고된다(Kliment과 Oury 2010). 또한 동물실험에서 CIH에 지속적으로 노출된 군에서 산화 스트레스 및 염증 반응, 단백질분해효소와 항단백분해효소의 불균형(protease/antiprotease system imbalance)의 증가가 관찰되었으며(Tuleta 등 2016) 블레오마이신(bleomycin)을 이용하여 특발성 폐섬유화증을 유발한 다른 동물실험에서 항산화치료(treatment with antioxidants)를 하였을 때, 특발성 폐섬유화증의 중증도 및 발생 빈도가 감소하는 것이 관찰되기도 하였다(Kliment과 Oury 2010). 이를 바탕으로 폐쇄성 수면 무호흡증 환자는 지속적으로 CIH에 노출되고 이때 발생하는 산화 스트레스가 만성적인 폐 손상을 일으켜 특발성 폐섬유화증을 유발할 것으로 추정할 수 있다.

그러나 산화 스트레스를 매개로 하는 이러한 가설은 폐쇄성 수면 무호흡증과 간질성 폐질환의 직접적인 인과관계를 증명하는데 한계가 있고, 동물실험에서도 CIH에 의해 폐섬유화증이 발생하거나 급성 악화되는 것을 증명하지는 못해 추가적인 연구가 필요하다(Kliment과 Oury 2010).

3. 임상적 의의

1) 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반된 간질성 폐질환 환자는 더 위험한가?

간질성 폐질환 환자에게 합병된 폐쇄성 수면 무호흡증은 수면과 삶의 질 뿐 아니라, 간질성 폐질환의 중증도 및 사망률에 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이때 중요한 것은 폐쇄성 수면 무호흡증에 의한 섬유화의 악화 혹은 진행이 아닌 폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension)의 존재여부이다. 동물실험을 통해 CIH가 폐동맥 내피 세포 손상을 초래하여 폐동맥 고혈압과 폐동맥 재형성(pulmonary arterial remodeling), 우심실비대(right ventricular hypertrophy)를 유발할 수 있음이 밝혀졌고(Campen 등 2005), 실제 임상에서도 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 폐동맥 고혈압의 유병률이 20~40% 정도로 매우 높게 보고 된다(Sajkov과 McEvoy 2009). 또한 폐동맥 고혈압이 특발성 폐섬유화증과 동반될 경우 높은 사망률을 보이며, 중증의 특발성 폐섬유화증과 동반될 경우에는 1년 내 사망의 중요한 예측인자로 작용함이 밝혀졌다(Nadrous 등 2005 ; Corte 등 2009). 즉, 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반되었을 때, CIH에 의해 폐동맥 고혈압이 발생 또는 악화되고 이것이 사망률에도 영향을 미치는 것으로 여겨진다.

폐쇄성 수면 무호흡증이 직접적으로 폐동맥 고혈압 및 간질성 폐질환의 생존율에 미치는 영향은 아직 논란의 여지가 있지만, 수면 중 산소포화도 저하와 폐동맥 고혈압 및 간질성 폐질환 환자의 사망률과의 관련성은 여러 문헌에서 보고되었다. Corte 등의 연구에서 산소불포화지수(oxygen desaturation index)가 높은 간질성 폐질환 환자에서, 심초음파 검사 상 폐동맥 고혈압의 발생 빈도가 높았고 사망률 또한 증가하는 것으로 관찰되었다(Corte 등 2012). 특발성 폐섬유화증 환자에서 수면다원검사(polysomnography, PSG)를 시행한 연구에서는, 수면 중 발생하는 간헐적 산소포화도 저하가 삶의 질 뿐 아니라 생존율과도 연관되어 있음이 밝혀졌다. 저자들은 수면 중 최저 산소포화도 및 최대 산소포화도 저하값(maximal fall in saturation of oxygen)이 폐확산능, 6분 보행 검사(6 minute walking test), 호흡곤란 정도(modified medical research council score로 표기), AHI, 우심실

수축기압(right ventricular systolic pressure) 등의 생리적, 기능적 척도와 통계학적으로 유의한 연관성을 갖는 것은 물론, 생존율과도 관련성이 있음을 보고 하였다. 이 연구결과는 수면 중 간헐적인 산소포화도 저하가 폐동맥 고혈압을 유발하고, 이로 인해 특발성 폐섬유화증의 생존율이 영향을 받는 것으로 설명된다. 또한 폐쇄성 수면 무호흡증의 중증도와 생존율과의 연관성을 분석 하였을 때, 지속형 양압기(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료를 받는 환자를 제외하면, CPAP 치료를 받지 않는 환자의 AHI가 높을수록, 유의하게 생존률이 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 결과를 통해, 특발성 폐섬유화증 환자에서 치료하지 않은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자의 경우 사망률이 증가하며, 적절한 CPAP 치료를 통해 특발성 폐섬유화증 환자의 생존율을 증가시킬 수 있음을 알 수 있다(Kolilekas 등 2013).

2) 간질성 폐질환 환자에 동반된 모든 폐쇄성 수면 무호흡증은 치료를 해야 하나?

만성 폐쇄성 폐질환 환자와 달리 간질성 폐질환 환자에서 장기간 산소 치료는 생존율 향상에 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 몇몇의 연구에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반된 간질성 폐질환 환자를 CPAP을 이용하여 폐쇄성 수면 무호흡증을 적극적으로 치료한 후 그 효과를 평가하였다. Mermigkis 등은 특발성 폐섬유화증으로 처음 진단받은 92명의 환자를 대상으로 PSG를 시행하여, 이중 중등도 이상의 폐쇄성 수면 무호흡증으로 진단된 60명의 환자를 CPAP으로 치료한 뒤 1년 후 수면과 삶의 질을 평가하였고, 동시에 24개월 후 이환율과 사망률도 살펴보았다. 수면과 삶의 질은 The Epworth Sleepiness Scale (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS), Beck Depression Inventory (BDI) 등의 다양한 설문지를 이용하여 평가하였고, 전체 사용기간의 70% 이상, 하루에 4시간 이상 CPAP 사용 시 순응도가 높은 환자로 정의하였다. 최종적으로 CPAP 치료를 거부하거나 견디지 못한 5명을 제외하고, 55명의 환자가 연구에 참여하였다. 그 결과 CPAP 치료에 순응도가 높은 37명의 환자들은, 앞서 언급한 모든 설문 항목에서 수면과 삶의 질 향상을 보였다. 또한 이환율과 생존율에 있어서도 치료 순응도가 높은 환자군과 그렇지 못한 환자군 사이에 유의한 차이가 있었다. 순응도가 높은 군에서는 특발성 폐섬유화증의 급성 악화로 입원한 사례가 한 차례 밖에 없었으나, 순응도가 낮은 군에서는 6 사례가 발생하였다. 또한 24개월의 추적관찰 기간 동안 CPAP 치료를 거부 또는 포기한 5명의 환자 중 1명이 사망하였고, 순응도가 낮은 환자군에서 3명의 환자가 사망하였으나, 순응도가 높은 환자군에서는 모두 생존하였다(Mermigkis 등 2015). 이 연

구는 비교적 많은 환자를 대상으로 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반된 간질성 폐질환 환자에서 CPAP 치료의 효용성을 처음으로 입증한 다기관 연구로, 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 조기진단과 치료가 매우 중요함을 입증하였다. 이를 바탕으로 처음 진단된 특발성 폐섬유화증 환자뿐 아니라, 다른 아형의 진행된 간질성 폐질환 환자를 포함하여 추가적인 연구를 진행할 필요가 있을 것으로 생각된다.

결론

폐쇄성 수면 무호흡증은 수면 중 상기도 폐쇄로 인해 호흡노력이 있음에도 불구하고 호흡기류의 감소나 소실이 발생하는 흔한 질환이다. 수면 중 무호흡으로 인해 발생하는 산화 스트레스와 전신성 염증 반응이 고혈압, 관상동맥 질환 등의 심혈관계 질환 및 당뇨병 등의 대사성 질환의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 여러 문헌을 통해 폐쇄성 수면 무호흡증이 간질성 폐질환 환자에서도 매우 높은 유병률을 보이고, 두 질환 사이에 밀접한 병태생리학적, 임상적 상관관계가 있는 것으로 보고 되고 있다. 최근 시행된 다기관 연구에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반된 간질성 폐질환 환자에서 CPAP 치료가 수면과 삶의 질을 현저하게 향상시킬 뿐 아니라, 간질성 폐질환의 이환율과 생존율의 개선을 가져오는 것으로 보고 되었다. 즉, 간질성 폐질환 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증을 조기에 진단하고, CPAP을 통해 적절히 치료하는 것이 환자의 예후에 매우 중요하다고 할 수 있겠다. 현재까지의 간질성 폐질환과 폐쇄성 수면 무호흡증 관련 연구는 주로 특발성 폐섬유화증에 국한되고, 다양한 환자군을 포함하지 못한 한계점이 있다. 추후 특발성 폐섬유화증 환자뿐 아니라, 여러 종류 및 다양한 진행 정도를 보이는 간질성 폐질환 환자를 대상으로 하는 대규모 연구를 수행할 필요성이 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 간질성 폐질환 · 수면장애 · 지속형 양압기 치료 · 폐쇄성 수면 무호흡증.

REFERENCES

- Aydogdu M, Ciftci B, Guven S, Ulukavak CT, Erdogan Y. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease. *Tuberk Toraks* 2006;54:213-221.
- Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2005;99:2028-2035.
- Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in

- patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009;64:883-888.
- Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:41-50.
- 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: 263-276.
- Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:114-117.
- Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered, breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
- Kliment CR, Oury TD. Oxidative stress, extracellular matrix targets, and idiopathic pulmonary fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2010; 49:707-717.
- Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9:593-601.
- Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772-778.
- Marcus NJ, Li YL, Bird CE, Schultz HD, Morgan BJ. Chronic intermittent hypoxia augments chemoreflex control of sympathetic activity: role of the angiotensin II type 1 receptor. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;171:36-45.
- Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kapanakis A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007;185:173-178.
- Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387-390.
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015;19:385-391.
- Moon HS. Influence of sleep-related breathing disorders on changes of cardiovascular function. *Sleep Med and Psychophysiol* 1998; 4:129-139.
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-2399.
- Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:224-229.
- Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013;17:1281-1288.
- Prabhaker NR, Kumar GK. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 2004;385: 217-221.
- Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:363-370.
- Sériès F, Cormier Y, Lampron N, La Forge J. Increasing the functional residual capacity may reverse obstructive sleep apnea. *Sleep* 1988;11:349-353.
- Tuleta I, Stöckigt F, Juergens UR, Pizarro C, Schrickel JW, Kristiansen G, et al. Intermittent Hypoxia Contributes to the Lung Damage by Increased Oxidative Stress, Inflammation, and Disbalance in Protease/Antiprotease System. *Lung* 2016;194:1015-1020.
- Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988;65:2124-2131.
- Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991;70:1328-1363.
- Ward PA. Oxidative stress: acute and progressive lung injury. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1203:53-59.
- White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370.
- Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105:1389-1405.