Sleep Medicine and Psychophysiology
수면 · 정신생리 27(1): 8-15, 2020

□종 설□

https://doi.org/10.14401/KASMED.2020.27.1.8

만성폐쇄성폐질환과 수면장애

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Disorder

김세원[1] · 강현희[2]

Sei Won Kim,[1] Hyeon Hui Kang[2]

■ ABSTRACT

Sleep disorder in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is common and typically is associated with oxygen desaturation. The mechanisms of desaturation include hypoventilation and ventilation to perfusion mismatch. Despite the importance of sleep in patients with COPD, this topic is under-assessed in clinical practice. Impaired sleep quality is associated with more severe COPD and may contribute to worse clinical outcomes. Recent data have indicated that specific respiratory management of patients with COPD and sleep disordered breathing improves clinical outcomes. Clinicians managing patients with COPD should pay attention to and actively manage symptoms of comorbid sleep disorders. Management of sleep-related problems in COPD should particularly focus on minimizing sleep disturbance. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2020 : 27(1) : 8-15**

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease · Hypoventilation · Sleep disorder · Sleep-disordered breathing.

서 론

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)은 주로 흡연과 같은 유독한 물질에 의한 폐 손상으로 발생한 비가역적인 기도 폐쇄가 특징인 질환이다. 만성폐쇄성폐질환은 진행하는 호흡곤란과 만성기침이 특징이며, 체내 다양한 기관에서 여러 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 수면은 호흡중추조절과 폐 역학(lung mechanics), 근육 수축성의 변화를 통해 호흡에 영향을 미친다. 수면이 호흡에 미치는 영향은 정상인에서는 크지 않지만, 만성폐쇄성폐질환 환자에서는, 특히 렘(REM)수면 시 중대한 저산소혈증(hypoxemia) 및 고이산화탄소혈증(hypercapnia)을 초래할 수 있다(McNicholas 2000). 만성폐쇄성폐질환 환자의 약 40%에서 수면 장애가 있는 것으로 보고되며, 이 경우 불리한 임상 경과를 보이는 것으로 알려져 있으나(Rennard 등 2002), 이러한 환자에서 수면 중 증상은 만성 피로나 졸림증과 같은 비특이적인 증상으로 오인되어 의사가 간과하기 쉬우며, 환자 본인도 이에 대해 인지하는 경우가 많지 않다(Agusti 등 2011). 본 논문에서는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면과 관련된 호흡 장애의 병태생리학적 기전 및 만성폐쇄성폐질환과 수면의 질 사이의 상관관계에 대해 알아보고, 수면 장애가 동반된 만성폐쇄성폐질환 환자의 치료 방법에 관해 논의하고자 한다.

Received: June 24, 2020 / **Revised:** June 28, 2020
Accepted: June 28, 2020

[1]은평성모병원 호흡기내과, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
[2]울산대학교병원 호흡기내과
Division of Pulmonary, Critical care and Sleep Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea
Corresponding author: Hyeon Hui Kang, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: 052) 250-8660, Fax: 052) 250-7048
E-mail: khh3822@naver.com

본 론

1. 수면 중 정상 호흡

수면은 정상적으로 호흡기계에 생리학적 스트레스(physiological stress)를 주게 되며, 이는 호흡기질환이 있는 경우 더 가중되고 보상되지 않을(decompensation) 수 있다. 특히, 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 호흡기계의 정상적인 부하-용적-구동(load-capacity-drive)의 관계에 변화가 초래된다. 정상적으로 비렘수면(non-REM) 시에는 1회 호흡량(tidal volume)과 더불어 분당 환기량(minute ventilation)이 감소하며 렘수면 시에는 더 큰 폭으로 감소하게 되어, 깨

어 있을 때와 비교하였을 때 환기 수준이 25% 정도로 떨어지게 된다(Douglas 등 1982). 수면 중 1회 호흡량이 감소하는 원인은 렘수면 시 상기도 근육의 긴장도 감소로 인한 기도저항(airway resistance)의 증가로 초래된 부하의 상승, 앙와위(supine) 자세에서 횡경막의 cephaloid 변위(displacement)로 인한 근육 용적의 감소, 비횡경막성 렘 무긴장증(nondiaphragmatic REM atonia)와 같은 신경호흡구동(neural respiratory drive)의 변화와 같은 복합적인 요인 때문인 것으로 설명된다(Becker 등 1999). 이러한 1회 호흡량의 감소는 호흡수의 증가로 보상되지 않으므로 전반적인 환기의 감소를 초래한다. 폐용량(lung volume) 또한 감소하여 기능적 잔기용량(functional residual capacity)의 감소를 유발하며, 이로 인해 경미한 환기-관류 부조화(ventilation-perfusion mismatch)가 야기되어 수면 중 경한 저산소증(hypoxia)이 발생하게 된다(Stadler 등 2010). 수면 시 호흡을 위한 각성 구동(wakefulness drive to breath)의 소실은 혈중 이산화탄소를 0.8 kPa까지 증가시키며, 이러한 변화는 호흡을 관장하는 gamma-aminobutyric acid의 영향으로 인한 2차적인 것으로서 정상적인 수면 중 반응에 해당된다(Midgren과 Hansson 1987). 또한 수면 중 대사량의 감소도 둔화된 구동 반응(blunted drive response)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(White 등 1985).

나이가 들수록 주기적인 호흡(periodic breathing) 및 무호흡(apnea)이 자주 발생하며, 이는 일시적인 저산소증을 초래할 수 있다. 이것은 정상적인 노화 과정의 한 부분으로 설명되지만(Naifeh 등 1987), 소규모 예비(pilot) 연구에서는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 렘수면 중 야간 저산소증(nocturnal hypoxia)이 있는 경우 장기적으로 산소치료를 필요로 하는 경우가 증가하는 것으로 보고되었다(Sergi 등 2002). 이러한 결과는 수면 중 산소 불포화(nocturnal oxygen desaturation)가 만성호흡부전(chronic respiratory failure) 발현의 위험인자임을 나타내는 근거를 제공하는 것이라고 할 수 있다.

2. 만성폐쇄성폐질환에서 수면과 관련된 호흡 장애의 병태생리

만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면 중 환기 조절 및 가스교환 장애에는 복합적인 요인이 작용하며 이로 인해 저환기와 같은 생리학적인 적응방식이 더 두드러지게 나타나게 된다. 낮 동안에 깨어 있을 때에도 저산소혈증이 있는 환자는 안정 시 산소 포화도가 산소혈색소 해리곡선(oxyhemoglobin dissociation curve)의 가파른 부분에 위치해 있으며, 이는 수면 중에 불균형적으로 더 크게 감소하게 된다. 또한, 환기-관류 부조화와 기능적 잔기량의 감소도 만성폐쇄성폐질환 환자의 수면 중 저산소혈증에 중요한 역할을 하게 된다.

수면 중에는 깨어 있을 때와 비교하여 상기도 저항성이 증가하게 되는데, 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 동맥혈 이산화탄소압 증가에 대한 상기도의 확장성 반응이 현저히 낮아 수면 중에 고이산화탄소혈증 및 저산소혈증이 발생하게 된다(Meurice 등 1995). 또한, 정상적으로 수면 중 기도(airway)의 일주기 변화로서 나타나는 경미한 기관지수축이 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 과도하게 항진될 수 있어 천식환자처럼 하기도 저항성의 증가를 초래하게 된다(Hetzel과 Clark 1980).

수면 중 골격근의 근육긴장 저하와 호흡에 관여하는 흉곽 및 복부 근육의 변화도 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 병태생리의 원인이 될 수 있다(Tabachnik 등 1981). 정상적으로 렘수면 중에는 늑간근의 긴장도가 현저히 소실되고, 횡경막의 근 긴장도가 감소하게 되는데, 만성폐쇄성폐질환 환자와 같이 환기를 유지하기 위해 부속근(accessory muscle)에 의존하는 경우, 렘수면 중 부속근의 근 긴장도 감소는 심한 저환기를 유발할 수 있다(Johnson과 Remmers 1984). 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 폐의 과다팽창(hyperinflation)으로 인해 횡경막이 신전 되어 있고, 이로 인해 횡경막 수축의 효율이 낮으므로 호흡에 관여하는 부속근의 역할이 필수적이다. 심한 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 수면 중 환기를 유지하기 위해서 기능을 거의 하지 못하는 횡경막에 의존할 수밖에 없고, 질환이 진행한 환자에서는 골격근의 위축 및 기능저하가 흔하게 동반되어 있어, 부속근에 의해 좌우되는 환기가 더욱 악영향을 받게 된다(Engelen 등 2000).

만성폐쇄성폐질환 환자에서 기류 제한의 진행 및 폐기종성 변화는 환기-관류의 부조화를 유발한다. 수면 중 근 긴장도의 감소 및 기도 저항의 증가로 유발된, 적은 양이지만 통계적으로 유의한 기능적 잔기용량의 감소로 인해서 환기-관류 부조화는 더욱 심해질 수 있다(Hudgel과 Devadatta 1984). 또한, 정상인은 앙와위 자세 시 기능적 잔기용량이 10% 정도 감소되나, 폐기능이 저하된 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 앙와위 자세 시 소기도가 닫히게 되어 환기-관류 부조화가 악화된다. 이로 인해 이산화탄소 완충능(buffering capacity)의 감소뿐 아니라, 산소 예비력(oxygen reserve)도 감소되어 수면 중 산소 포화도 저하 및 고이산화탄소혈증이 더욱 심해질 수 있다(Johnson과 Remmers 1984). 만성폐쇄성폐질환에서 수면 중 산소 포화도 감소에 환기-관류 부조화가 관여한다는 근거로서, 수면 중 산소 포화도가 큰 폭으로 감소하는 환자와 산소 포화도의 감소 정도가 심하지 않은 환자 모두 이산화탄소의 상승의 정도가 비슷하다는 점을 들 수 있다(Mulloy와 McNicholas 1996). 이는 두 그

룹 모두 유사한 정도의 저환기가 유발됨을 의미하는 것으로, 저환기 동안 심박출량은 유지되는 것으로 보아 전반적인 환기-관류 조화에 변화가 있음을 의미한다(Fletcher 등 1989).

3. 만성폐쇄성폐질환에서 수면 구조의 변화

만성폐쇄성폐질환에서 수면의 질은 대개 저하되며, 이는 환자들이 호소하는 만성 피로감, 졸림증, 전반적인 삶의 질 저하의 주요한 원인이 될 수 있다(Breslin 등 1998). 일반인과 비교하여 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 불면증 및 수면제의 사용 빈도가 높고, 낮 동안의 졸림증이 증가하는 것으로 보고된다. Klint 등(1987)은 수면 중 기침 혹은 천명음을 호소하는 환자의 39%에서 수면을 시작하거나 유지하기가 어렵고, 기침과 천명음을 모두 가지고 있는 경우에는 53%의 환자에서 수면의 시작과 유지가 어려우며, 23%에서는 과도한 낮 졸림증을 호소하는 것으로 보고하였다. 경한 폐쇄성폐질환이 있는 환자의 경우 수면의 질은 거의 영향을 받지 않지만(Sanders 등 2003), 만성폐쇄성폐질환이 진행한 경우에는 생리학적으로 나쁜 영향을 주는 수면 관련 장애가 증가하는 것으로 보고된다(Cormick 등 1986). 만성폐쇄성폐질환 환자에서 관찰되는 수면 구조의 변화 유형은 수면 잠복기(sleep latency)의 증가, 총 수면시간(total sleep time)의 감소, 수면 효율(sleep efficiency)의 감소, 수면 중 각성(arousal)의 증가, 서파수면(slow-wave sleep)의 감소, 렘수면의 감소 등이 있다(Spina 등 2017 ; Fleetham 등 1982). 이러한 변화는 심한 만성폐쇄성폐질환 환자 일수록 더 심한 경향을 보였다(Fleetham 등 1982). Kwon 등(2009)은 만성폐쇄성폐질환-폐쇄성수면무호흡 중복증후군(overlap syndrome) 환자의 코호트 연구에서 폐의 과다팽창과 수면 효율 감소 사이의 유의한 연관성을 보고 하였다.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면의 질 저하의 원인에 대해서는 정확히 밝혀져 있지 않으나, 단순히 산소 공급만으로는 수면의 질이 호전되지 않음으로 미루어 호흡 자극제로 작용하는 것은 저산소증보다는 고이산화탄소혈증이며, 이로 인해 각성이 유발되는 것으로 알려져 있다(Hedemark 과 Kronenberg 1982). 또한, 이러한 환자에서 폐의 과다팽창 및 내인 흡기말 양압(intrinsic positive end-expiratory pressure)으로 인한 흡기 부하의 증가 때문에 호흡일(work of breathing)이 증가하고, 이로 인해서 흉벽 및 하기도의 기계적수용체(mechanoreceptor) 자극에 의한 각성이 증가하는 것도 수면의 질 저하의 원인으로 설명된다(Cormick 등 1986). 만성폐쇄성폐질환 환자에서 밤 동안의 기침도 수면을 방해할 수 있다. 흡연 역시 뇌파 검사상 수면을 방해하는 것으로 보고된다. Zhang 등(2008)은 흡연가에서 니코틴(nicotine) 뿐만 아니라 금단 시에도 수면 중 각성파형이 증가하고, 주관적인 비회복성(non-restorative) 수면이 증가하는 것으로 보고 하였다. Phillips 등(1987)은 수면 박탈(sleep deprivation)이 경미한 강제폐활량(forced vital capacity)의 감소(-5%) 및 강제날숨량(forced expiratory volume)의 감소(-6%)와 관련이 있는 것으로 보고하였다. Omachi 등(2012)의 연구에서는 수면의 질 저하가 만성폐쇄성폐질환 악화의 예측인자로 작용하고 수면 장애 자체뿐 아니라 만성폐쇄성폐질환의 악화 및 입원에도 영향을 미치는 것으로 나타나, 수면의 질 저하가 만성폐쇄성폐질환 환자의 불리한 임상경과와 관련이 있다고 보고 하였다. 그러나 수면 장애가 만성폐쇄성폐질환 환자에서 질환의 한 측면으로 흔하게 관찰됨에도 불구하고, 많은 임상의사들에게 자주 간과되고, 만성폐쇄성폐질환이 삶의 질에 미치는 영향을 평가하는 연구에서도 도외시되는 것이 현실이다(Agusti 등 2011).

4. 만성폐쇄성폐질환에서 수면 장애의 유병률

외국의 경우 1차, 2차 의료기관에서 수면 장애와 야간 증상을 호소하는 만성폐쇄성폐질환 환자의 빈도는 매우 높은 것으로 보고된다(Ding 등 2017). 가장 흔하게 호소하는 증상으로는 수면시작이 어려운 불면증(sleep initiation insomnia), 야간 각성(night-time awakening), 적절한 수면 시간에도 불구하고 상쾌하지 않은 수면(unrefreshing sleep)이 있다(Ding 등 2017 ; Budhiraja 등 2012). 이러한 증상의 빈도는 남녀 간에도 차이가 있으며, 여성보다는 주로 남성 환자에서 객관적인 수면 측정(sleep measurement)상 수면 잠복기가 더 긴 것으로 보고되었다(Theorell-Haglow 등 2016). 만성폐쇄성폐질환 증상의 일중 변동(diurnal variation)도 수면 관련 증상 빈도에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Miravitlles 등 2017).

수면호흡장애의 유병률은 전체 인구와 비교하였을 때 만성폐쇄성폐질환 환자에서 더 높은 것으로 보고된다. 일반인구에서 수면호흡장애 유병률은 10~30% 정도로 예측되나(Heinzer 등 2015), 안정적인 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 수면호흡장애 분류의 정의에 따라 50~60%로 나타났다(Silva 등 2017). 수면호흡장애 중 가장 흔한 양상은 폐쇄성수면무호흡으로서 만성폐쇄성폐질환과 동시에 이환된 경우 만성폐쇄성폐질환-폐쇄성수면무호흡 중복증후군으로 명명하며, 1% 정도의 유병률을 보이는 것으로 보고된다(McNicholas 2016). 만성폐쇄성폐질환-폐쇄성수면무호흡 중복증후군이 있을 경우 두 질환이 단독으로 있는 경우와 비교하여 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 증가하고, 호흡기능의 악화 및 수면의 질 저하와 연관성이 높은 것으로

나타났다(McNicholas 2017). 또한 만성폐쇄성폐질환 단독으로 악화한 경우와 비교하여 두 질환이 같이 있을 시 입원율(hospitalization), 호흡부전, 사망 위험도가 더 높은 것으로 나타났다(Marin 등 2010).

비만은 폐쇄성수면무호흡의 위험을 증가시키고, 수면 중 산소 포화도 저하와 저환기를 악화시킬 수 있다(Garvey 등 2015). 전세계적으로 비만인구의 증가 추세는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면호흡장애의 빈도를 증가시킬 것으로 예상된다. 또한, 만성폐쇄성폐질환과 폐쇄성수면무호흡 모두 실제보다 임상에서 진단되는 비율이 낮으므로, 중복 증후군의 유병률은 일부 연구에서 제시된 것보다 더 높을 것으로 예측되며(McNicholas 2017), 만성폐쇄성폐질환 환자에서 특정 수면 질환을 더하면 불면증과 수면 장애의 비율은 더 증가할 것으로 예상된다(Mindus 등 2018).

만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면 장애의 유병률이 높음에도 불구하고, 야간 증상의 평가는 일상적인 만성폐쇄성폐질환 평가에 잘 포함되지 않고, 드물게 진료 지침에 포함된다(Lewthwaite 등 2017). 만성폐쇄성폐질환 치료와 수면 사이의 관계는 만성폐쇄성폐질환의 조절 정도가 수면의 질에 영향을 미치고, 동반된 수면 질환을 치료하는 것이 만성폐쇄성폐질환의 임상 경과를 향상시키는 양방향(bi-directional)으로 나타난다.

5. 수면의 질과 만성폐쇄성폐질환과의 상관관계

1) 만성폐쇄성폐질환의 조절정도가 수면의 질에 미치는 영향

조절되지 않는 만성폐쇄성폐질환과 나쁜 수면의 질 사이의 직접적인 인과관계를 증명하기는 어렵지만, 몇몇의 연구에서 만성폐쇄성폐질환이 잘 조절되지 못한 경우 수면의 질도 나쁘다는 연관성을 보고하였다. 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)는 주관적인 수면의 질을 평가하기 위해 흔히 사용되는 설문지이다. 환자-대조군 연구에서 만성폐쇄성폐질환으로 진단된 경우 질환이 없는 환자와 비교하여 높은 PSQI, 즉 더 낮은 수면의 질을 보여주며(Ali 등 2013), 만성폐쇄성폐질환의 중증도가 심할수록 수면의 질도 떨어지는 것으로 나타났다(Vukoja 등 2018). ASSESS 연구에서는 낮 동안에 최소 한 가지의 만성폐쇄성폐질환의 증상이 있는 경우에도 유의하게 수면의 질이 떨어지는 것으로 보고되었다(Miravitlles 등 2014). 또한, 낮 동안 호흡곤란의 증가는 수면 장애의 증가와 연관성을 보여주었다.

만성 기관지염과 연관되어 만성적인 객담 분비를 보이는 특정 표현형의 만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 PSQI를 사용한 연구에서 수면 장애의 빈도가 높은 것으로 보고되었다(Hartman 등 2015). 이는 수면 중 기침 반사(cough reflex)의 감소로 인해 기도가 점액으로 막히게 되어 폐포 환기를 감소시키기 때문으로 설명된다(Power 등 1984). 신체적인 이환(physical morbidity)뿐만 아니라 불안(anxiety) 및 공포(fear) 증세와 같은 정신적인 이환(psychological morbidity)도 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면의 질을 저해하는 요인으로 작용하며, 이로 인해 수면 장애가 초래되는 것으로 나타났다(Scharf 등 2010).

2) 수면의 질이 만성폐쇄성폐질환에 미치는 영향

만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면의 질 저하는 만성폐쇄성폐질환과 관련된 나쁜 예후와 관련이 있다. 대규모 만성폐쇄성폐질환 환자 코호트 연구에서, PSQI로 조사한 수면의 질 저하는 흡연상태, 질환의 중증도, 혹은 폐쇄성수면무호흡의 유무와 더불어 삶의 질 저하와 강한 연관성을 나타냈다(Zeidler 등 2018). Omachi 등(2012)의 추적연구에서는 다변량 회귀 분석상 수면의 질 저하가 만성폐쇄성폐질환의 악화 빈도 및 사망률을 예측하는 인자로 보고되었고, Geiger-Brown 등(2015)의 대규모 코호트 연구의 이차 분석에서는 PSQI가 높을 경우 악화 빈도가 높은 것으로 나타났다.

수면의 질 저하는 일반인을 대상으로 한 연구에서도 인지기능 저하(cognitive impairment)와 연관이 있다고 보고되며(Miyata 등 2013), 이는 만성폐쇄성폐질환 환자에도 같은 양상을 보여주었다. Villeneuve 등(2012)은 만성폐쇄성폐질환 환자 대상 코호트 연구에서 경미한 낮 졸림증을 호소하는 환자와 비교하여 Epworth 졸림증 점수가 상승한 환자는 경한 인지장애를 보이기 쉬운 것으로 보고하였다. 이러한 인지장애를 유발하는 원인으로는 밤 동안의 저산소증이 전두엽과 실행기능(executive function)에 영향을 주고, 수면 분절(sleep fragmentation)이 주의력에 영향을 미치기 때문으로 설명된다(Sforza와 Roche 2012). 고령의 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 인지 저하의 특성 상 여러가지 요인에 영향을 받으므로, 인지기능과 수면의 질 사이에 연관성은 존재하지만, 그 정도는 약한 것으로 나타났다(Cleutjens 등 2016).

6. 만성폐쇄성폐질환에서 수면 장애의 치료

만성폐쇄성폐질환 환자들은 수면 중 가스 교환의 악화와 더불어 수면의 질 저하를 경험하기 때문에 치료는 질환의 각 측면을 고려해야 한다. 그러나, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면과 관련된 호흡 장애 치료의 기본 원칙은 기저 상

태를 안정시키는 것이다. 저산소혈증의 교정은 특히 중요하며, 최근 몇 년간 많은 연구가 비침습적 환기 치료의 장점에 집중되어져 왔다.

1) 산소치료

수면 중 저환기로 인한 가장 심각한 결과는 저산소혈증이며, 산소 치료는 수면 중 호흡부전을 보일 수 있는 어떠한 질환에서도 중요한 역할을 하게 된다. 고이산화탄소혈증을 보이는 만성폐쇄성폐질환 환자는 호흡 구동이 저산소혈증에 영향을 받기 때문에 산소 치료 시 고이산화탄소혈증이 악화되지 않도록 주의해야 한다. 과거에는 이러한 환자에서 산소 공급 시 이산화탄소 저류(retention)의 위험을 걱정하는 경향이 많았으나, 최근 연구에 의하면 수면 중 산소 공급으로 인한 이산화탄소 저류는 대개 정도가 미미하며, 일반적으로 심하게 진행하지 않는 것으로 나타났다(Goldstein 등 1984). 야간 산소 공급이 수면관련 지표에 미치는 영향을 연구한 Rizzi 등(2016)은 기관지염이 우세한 환자와 비교하여 폐기종이 우세한 만성폐쇄성폐질환 환자에서 야간 산소 치료는 수면의 구조를 향상시키는 것으로 보고하였다. 최근에는 고유량 비캐눌라(high-flow nasal cannulae)를 통해 산소를 공급받는 만성폐쇄성폐질환 환자가 증가하고 있으며, 고유량 비캐눌라는 호흡일을 감소시키고 고이산화탄소혈증 호전에도 효과가 있는 것으로 나타났다(Biselli 등 2017). 수면에 있어 고유량 비캐눌라의 역할은 아직 제대로 평가되어 있지 않지만, 기존의 산소 치료와 비교하여 추가적인 효과가 있을 것으로 예측된다.

2) 약물치료

콜린성 활동(cholinergic activity)는 밤에 증가하고 이는 기도질환을 가진 환자에서 기류 폐쇄를 악화시키므로, 이에 대응하여, 수면의 질을 향 시키기 위한 방법으로 지속적 무스카린 대항제(long-acting muscarinic antagonist)가 연구되어져 왔다. 장기간 지속적 무스카린 대항제인 ipratropium과 aclidinium bromide를 사용하였을 때 환자가 호소하는 수면 증상과 수면 구조, 야간 저산소증이 향상 되는 것으로 나타났다(Martin 등 1999 ; Magnussen 등 2017). 산소포화도의 호전은 특히 렘수면 때 두드러졌으며, 이는 대부분의 심각한 산소 포화도 저하가 렘수면과 관련이 있기 때문에 임상적으로 의미가 있다고 할 수 있다. 최근에는 유사한 결과가 베타 작용제(beta-agonist)인 salmeterol에서도 보고되었다(Ryan 등 2010). 만성폐쇄성폐질환과 폐쇄성수면무호흡이 동반된 환자에서 수면 중 테오필린(theophylline)은 가스교환을 향상시켰으나, 수면의 질은 감소되는 결과를 보여 주었다(Mulloy와 McNicholas 1993 ; Mulloy와 McNicholas 1992). 수면제는 호흡을 억제시킨다는 위험성에도 불구하고 만성폐쇄성폐질환 환자에서 자주 사용된다. 만성폐쇄성폐질환 환자의 수면제 치료에 관한 연구에서 벤조디아제핀(benzodiazepine)과 졸피뎀(zopidem)과 조피클론(zopiclone)과 같은 비벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 작용제(nonbezodiazepine benzodiazepine receptor agonist)는 수면 잠복기를 줄여주고, 수면 효율을 향상시키며, 각성의 빈도를 감소시킴으로써 수면의 구조 및 수면의 질을 효과적으로 향상시키는 것으로 나타났다. 그러나 저산소혈증 및 고이산화탄소혈증을 동반한 환자에서는 저환기에 악영향을 줄 있기 때문에 주의가 필요하다(Stege 등 2008).

3) 행동치료

전반적으로 호흡 재활은 주관적인 수면의 질 향상에 있어서 효과가 있는 것으로 보고된다(Lan 등 2014). 점진적 이완운동(progressive relaxation exercise) 또한 PSQI (Akgun과 Dayapoglu 2015), COPD and Asthma Sleep Impact Scale (Yilmaz와 Kapucu 2017)상에서 수면의 질을 향상시키는 것으로 나타났다. 소규모 연구에서 불면증이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 인지행동치료(cognitive behavioral therapy)를 시행 시 수면의 구조 및 수면의 질이 향상되는 것으로 보고되었다(Kapella 등 2011). 이는 잠을 제대로 자지 못하는 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 시행한 정성 평가(qualitative evaluation) 결과, 수면 부족의 주요 원인 중 하나가 수면 중 호흡곤란에 대한 불안감 때문임을 입증하는 연구로 의미가 있다.

4) 비침습적 환기치료

폐쇄성수면무호흡이나 야간 저환기와 같은 수면호흡장애를 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 기도양압치료(positive airway pressure therapy)가 효과적이다. 만성폐쇄성폐질환과 폐쇄성수면무호흡이 동반된 환자에서 지속기도양압치료(continuous positive airway pressure therapy)는 수면의 질을 향상시키고(Wang 등 2013), 악화 빈도(Konikkara 등 2016) 및 사망률(Stanchina 등 2013)을 줄이는 것으로 나타났다. 이는 관찰 연구를 통한 자료이긴 하지만, 만성폐쇄성폐질환과 폐쇄성수면무호흡이 동반된 환자에서 폐쇄성수면무호흡이 단독으로 있는 환자와 같은 효과를 보여 주였다는 점에 의의가 있다. 최근에는 고이산화탄소혈증을 보이는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 이상기도양압기(bi-level positive airway pressure)를 이용한 비침습적 환기(non-invasive ventilation)에 대한 관심이 높이지고 있다(Murphy

등 2015). 만성적인 고이산화탄소혈증을 가진 만성폐쇄성폐질환 환자는 야간에 비침습적 환기를 사용하는 것이 효과가 있는 것으로 보고된다. Nilius 등(2017)과 Grassion과 Gonzalez-Bermejo(2017)의 연구에서 야간 지속기도양압치료나 비침습적 환기 사용이 수면의 질을 악화시키지 않고 고이산화탄소혈증 교정에 효과가 있음을 보고하여, 두 치료법이 만성폐쇄성폐질환 환자에서 수면 장애를 치료하는데 있어 중요한 방법으로 활용될 수 있음을 보여주었다.

결 론

만성폐쇄성폐질환 환자는 수면의 질 저하에서부터 저산소혈증과 연관된 수면호흡장애까지 다양한 범위의 수면 관련 이상을 보일 수 있다. 만성폐쇄성폐질환에서 수면장애는 매우 흔하며, 이 경우 삶의 질 저하뿐 아니라, 여러가지 불리한 임상 경과와 관련이 있지만, 환자 및 의사 모두 이에 대해서 간과하고 있는 것이 현실이다. 그러므로, 이러한 환자에서 수면 관련 증상에 주의를 기울여야 하며, 교정가능한 수면 질환에 초점을 맞춘 포괄적인 평가 및 치료 전략이 필요하다.

중심 단어 : 만성폐쇄성폐질환 · 수면 장애 · 수면호흡장애 · 저환기.

References

Ali Zohal M, Yazdi Z, Kazemifar AM. Daytime sleepiness and quality of sleep in patients with COPD compared to control group. Glob J Health Sci 2013;5:150-155.

Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Nighttime symptoms: a forgotten dimension of COPD. Eur Respir Rev 2011;20:183-194.

Akgun Sahin Z, Dayapoglu N. Effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with chronic obstructive lung disease (COPD). Complement Ther Clin Pract 2015;21:277-281.

Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:112-118.

Biselli PJ, Kirkness JP, Grote L, Fricke K, Schwartz AR, Smith P, et al. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. J Appl Physiol 2017;122:82-88.

Breslin E, van der Schans C, Breukink S, Meek P, Mercer K, Volz W, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. Chest 1998;114:958-964.

Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. Sleep 2012;35:369-375.

Cleutjens FA, Pedone C, Janssen DJ, Wouters EF, Incalzi RA. Sleep quality disturbances and cognitive functioning in elderly patients with COPD. ERJ Open Res 2016;2:00054-2016.

Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 1986;41:846-854.

Ding B, Small M, Bergstrom G, Holmgren U. A cross-sectional survey of night-time symptoms and impact of sleep disturbance on symptoms and health status in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:589-599.

Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. Thorax 1982;37:840-844.

Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2000;71:733-738.

Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. Am Rev Respir Dis 1982;126:429-433.

Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. Chest 1989;95:757-764.

Grassion L, Gonzalez-Bermejo J. Sleep and mechanical ventilation in stable COPD patients. COPD 2017;14:411-417.

Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. J Thorac Dis 2015;7:920-929.

Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S, McEvoy CE, Criner GJ, Connett JE, et al. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:389-397.

Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, McNicholas WT, Bradley D, Phillipson EA. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. N Engl J Med 1984;310:425-429.

Hartman JE, Prinzen J, van Lummel RC, Ten Hacken NH. Frequent sputum production is associated with disturbed night's rest and impaired sleep quality in patients with COPD. Sleep Breath 2015;19:1125-1133.

Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. J Appl Physiol 1982;53:307-312.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med 2015;3:310-318.

Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. Thorax 1980;35:732-738.

Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. J Appl Physiol 1984;57:1319-1322.

Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. J Appl Physiol 1984;57:1011-1017.

Kapella MC, Herdegen JJ, Perlis ML, Shaver JL, Larson JL, Law JA, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with COPD is feasible with preliminary evidence of positive sleep and fatigue effects. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:625-635.

Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. Chest 1987;91:540-546.

Konikkara J, Tavella R, Willes L, Kavuru M, Sharma S. Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with

COPD exacerbation is associated with reduced readmission. Hosp Pract 2016;44:41-47.
Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. COPD 2009;6:441-445.
Lan CC, Huang HC, Yang MC, Lee CH, Huang CY, Wu YK. Pulmonary rehabilitation improves subjective sleep quality in COPD. Respir Care 2014;59:1569-1576.
Lewthwaite H, Effing TW, Olds T, Williams MT. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: a systematic review. Chron Respir Dis 2017;14:231-244.
Magnussen H, Arzt M, Andreas S, Plate T, Ribera A, Seoane B, et al. Aclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. Eur Respir J 2017;49:1700485.
Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. Chest 1999;115:1338-1345.
Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:325-331.
McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. Chest 2000;117:48S-53S.
McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. J Thorac Dis 2016; 8:236-242.
McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. Chest 2017;152:1318-1326.
Midgren B, Hansson L. Changes in transcutaneous PCO2 with sleep in normal subjects and in patients with chronic respiratory diseases. Eur J Respir Dis 1987;71:388-394.
Mindus S, Malinovschi A, Ekerljung L, Forsberg B, Gíslason T, Jõgi R, et al. Asthma and COPD overlap (ACO) is related to a high burden of sleep disturbance and respiratory symptoms: results from the RHINE and Swedish GA2LEN surveys. PLoS One 2018;13:e0195055.
Miravitlles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-h COPD symptoms and their relationship with patient reported outcomes: results from the ASSESS study. Respir Res 2014;15:122.
Miravitlles M, Izquierdo JL, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López-Campos JL, et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. Respir Med 2017;129:165-172.
Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Okuda M, Ozaki N. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. J Sleep Res 2013;22:535-541.
Meurice JC, Marc I, Sériès F. Influence of sleep on ventilatory and upper airway response to CO2 in normal subjects and patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1620-1626.
Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. Chest 1992;101:753-757.
Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993;148(4 Pt 1):1030-1036.
Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. Chest 1996;109:387-394.
Murphy PB, Arbane G, Ramsay M, Suh ES, Mandal S, Jayaram D, et al. Safety and efficacy of auto-titrating noninvasive ventilation in COPD and obstructive sleep apnoea overlap syndrome. Eur Respir J 2015;46:548-551.
Naifeh KH, Severinghaus JW, Kamiya J. Effect of aging on sleep-related changes in respiratory variables. Sleep 1987;10:160-171.
Nilius G, Katamadze N, Domanski U, Schroeder M, Franke KJ. Non-invasive ventilation with intelligent volume-assured pressure support versus pressure-controlled ventilation: effects on the respiratory event rate and sleep quality in COPD with chronic hypercapnia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:1039-1045.
Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. Sleep Med 2012;13:476-483.
Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1987;91:29-32.
Power JT, Stewart IC, Connaughton JJ, Brash HM, Shapiro CM, Flenley DC, et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. Am Rev Respir Dis 1984;130:999-1001.
Rizzi M, Airoldi A, Cristiano A, Frassanito F, Macaluso C, Vanni S, et al. Oxygen therapy in COPD patients with isolated nocturnal hypoxemia; comparison of quality of life and sleep between bronchitis and emphysema phenotype: A prospective observational study. Eur J Intern Med 2016;34:78-84.
Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 2002;20:799-805.
Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2010;79:475-481.
Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:7-14.
Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;6:1-12.
Sergi M, Rizzi M, Andreoli A, Pecis M, Bruschi C, Fanfulla F. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy? Respiration 2002;69:117-122.
Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. Front Neurol 2012;3:87.
Silva JLRJ, Conde MB, Correa KS, Rabahi H, Rocha AA, Rabahi MF. Sleep-disordered breathing in patients with COPD and mild hypoxemia: prevalence and predictive variables. J Bras Pneumol 2017;43:176-182.
Spina G, Spruit MA, Alison J, Benzo RP, Calverley PMA, Clarenbach CF, et al. Analysis of nocturnal actigraphic sleep measures in patients with COPD and their association with daytime physical activity. Thorax 2017;72:694-701.
Stadler DL, McEvoy RD, Bradley J, Paul D, Catcheside PG. Changes in lung volume and diaphragm muscle activity at sleep onset in obese obstructive sleep apnea patients vs. healthy-weight controls. J Appl Physiol 2010;109:1027-1036.
Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. J Clin Sleep Med 2013;9:767-772.
Stege G, Vos PJ, van den Elshout FJ, Richard Dekhuijzen PN, van de Ven MJ, Heijdra YF. Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2008;102:801-814.
Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. J Appl Physiol 1981;51:557-564.

Theorell-Haglow J, Olafsdottir IS, Benediktsdottir B, Gíslason T, Lindberg E, Janson C. Sex differences in reported and objectively measured sleep in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:151-160.
Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, de Lorimier M, Rizk A, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. Chest 2012;142:1516-1523.
Wang TY, Lo YL, Lee KY, Liu WT, Lin SM, Lin TY, et al. Nocturnal CPAP improves walking capacity in COPD patients with obstructive sleep apnoea. Respir Res 2013;14:66.
Vukoja M, Kopitovic I, Milicic D, Maksimovic O, Pavlovic-Popovic Z, Ilic M. Sleep quality and daytime sleepiness in patients with COPD and asthma. Clin Respir J 2018;12:398-403.
White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. J Appl Physiol 1985;59:384-391.
Yilmaz CK, Kapucu S. The effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in individuals with COPD. Holist Nurs Pract 2017;31:369-377.
Zeidler MR, Martin JL, Kleerup EC, Schneider H, Mitchell MN, Hansel NN, et al. Sleep Disruption as a Predictor of Quality of Life Among Patients in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS). Sleep 2018; 41:zsy044.
Zhang L, Samet J, Caffo B, Bankman I, Punjabi NM. Power spectral analysis of EEG activity during sleep in cigarette smokers. Chest 2008;133:427-432.