

IV

Not Just Daytime: The Impact of Sleep Quality on the COPD Management

강현희

울산대학교병원 호흡기내과

Sleep disturbance in COPD is common. Despite the importance of sleep in patients with COPD, this is under-assessed by physicians. Sleep symptoms may relate directly to COPD and be associated with sleep-disordered breathing. Impaired sleep quality is associated with more severe COPD and may contribute to worse outcomes. Patients with COPD and sleep symptoms should have an assessment with focus on treatable sleep disturbance.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Sleep-disordered breathing, Obstructive sleep apnea

Corresponding author: Hyeon Hui Kang, M.D., Ph.D.

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: +82-52-250-8660, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: khkh3822@naver.com

1. 서론

수면장애는 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)에서 흔하지만 임상에서 자주 과소평가된다. COPD 환자에서 수면장애가 동반될 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으나 COPD에서 수면 중 증상에 관한 전향적인 연구는 아직 부족한 실정이다. 본 논문에서는 COPD 환자에서 관찰되는 수면 구조(sleep architecture)의 변화에 관해 알아보고 COPD의 조절 정도가 수면의 질(sleep quality)에 미치는 영향과 아울러 수면의 질이 COPD의 임상경과에 미치는 영향에 대해 살펴보고자 한다. 또한 COPD 환자에서 수면의 질을 향상시킬 수 있는 치료법에 대해서 소개하고자 한다.

2. COPD와 수면 구조의 변화

COPD 환자에서 수면 중 관찰되는 가장 중요한 이상소견은 수면 중 산소포화도 저하이다. 낮 동안 산소포화도가 90에서 95% 사이를 보이는 환자의 70%에서 심한 야간 산소포화도 저하를 보이는 것으로 알려져 있다¹. 이러한 현상의 가능한 원인으로는 낮은 기저 산소 수치와 동반하여 기능적 잔기 용량(functional residual capacity, FRC) 감소로 인한 환기-관류 부조화(ventilation-perfusion mismatching)², 수면 중 폐포 저환기(alveolar hypoventilation)의 증가, 호기 말 폐용적(end-expiratory lung volume)의 감소가 있다³.

COPD 환자에서 관찰되는 수면 구조의 변화 유형은 수면 잠복기(sleep latency) 증가, 총수면시간(total sleep time) 감소, 수면 효율(sleep efficiency) 감소, 수면 중 각성(arousal) 증가, 서파수면(slow-wave sleep) 감소, 랩(rapid eye movement, REM) 수면 감소 등이 있다^{4,5}. 이러한 변화는 심한 COPD 환자일수록 더 심하게 관찰된

다⁵. COPD에 수면호흡장애가 동반된 경우는 수면 효율이 매우 감소하는 것으로 보고되었다. Kwon 등⁶의 COPD-폐쇄성수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA) 중복지중후군(overlap syndrome) 환자의 코호트 연구에서 30명의 환자를 대상으로 후향적으로 관찰하였을 때 과다팽창(hyperinflation)과 수면효율 사이에서 유의한 연관성($\beta=1.13$, $p=0.02$)이 있는 것으로 나타났다. COPD 환자에서 수면 구조의 이상을 유발하는 원인으로는 저산소증이 수면을 관장하는 신경전달물질(neurotransmitter)에 영향을 미치기 때문으로 설명된다. Ray 등⁷은 동물 실험을 통해 저산소증이 수면 개시(initiation)와 조절에 영향을 미치는 신경전달물질의 합성을 촉진하는 효소(enzyme)의 변화를 초래하는 것으로 보고하였다. 가능한 다른 원인으로 고이산화탄소혈증(hypercapnia)이 있으며, 고이산화탄소혈증을 보인 COPD 환자는 정상 이산화탄소 수치를 보인 환자와 비교하여 수면 중 각성이 증가하는 것으로 보고되었다⁵.

3. COPD에서 수면장애의 유병률

외국의 경우 1차, 2차 의료기관에서 수면장애와 야간 증상을 호소하는 COPD 환자의 빈도가 매우 높은 것으로 알려져 있다⁸. 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^{8,9}. 이러한 증상의 빈도는 남녀 간에도 차이가 있으며, 여성보다는 주로 남성 COPD 환자에서 객관적으로 측정된 수면 잠복기가 더 긴 것으로 보고된다¹⁰. COPD 증상의 일중 변동(diurnal variation)도 수면 관련 증상 빈도에 영향을 미치는 것으로 여겨진다¹¹.

수면호흡장애의 유병률은 전체 인구와 비교 시 COPD 환자에서 더 높다. 일반 인구에서 수면호흡장애 유병률은 10~30%로 예측되나¹², 안정적인 COPD 환자에서는 수면호흡장애 분류의 정의에 따라 50~60%로 보고된다¹³.

수면호흡장애 중 가능 흔한 양상은 OSA로, COPD와 같이 이환된 경우는 COPD-OSA 중복지중후군으로 명명하며, 1% 정도의 유병률을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁴. COPD-OSA 중복지중후군이 있을 경우 두 질환이 단독으로 있는 경우와 비교하여 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 증가하고, 호흡기능의 악화 및 수면의 질 저하와 관련성이 높은 것으로 보고된다¹⁵. 또한 COPD 단독으로 악화된 경우와 비교하여 입원율(hospitalization), 호흡 부전, 사망의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다¹⁶.

비만은 OSA의 위험도를 증가시키고 수면 중 산소 포화도 저하와 저환기를 악화시키는 폐 역학(pulmonary mechanics)의 변화를 초래한다¹⁷. 비만인구의 증가 추세는 점차 COPD 환자에서 수면호흡장애의 빈도를 증가시킬 것으로 예상된다. 또한 COPD와 OSA 모두 실제보다 임상에서 진단되는 비율이 낮으므로 정확한 유병률은 일부 연구에서 제시한 것보다 더 높을 것으로 예상되며¹⁵, COPD 환자에서 특정 수면 질환을 더하면 불면증과 수면장애의 비율은 더 증가할 것이다¹⁸.

COPD 환자에서 수면장애의 유병률이 높음에도 불구하고 야간 증상 평가는 일상적인 COPD 평가에 포함되지 않고, 드물게 COPD 진료지침에 포함된다¹⁹. COPD 치료와 수면 사이의 관계는 COPD의 조절이 수면의 질에 영향을 미치고, 동반된 수면 질환을 치료하는 것이 COPD의 예후를 향상시키는 양방향(bi-directional)으로 나타난다.

4. COPD의 조절 정도가 수면의 질에 미치는 영향

조절되지 않는 COPD와 나쁜 수면의 질 사이의 직접적인 인과관계를 증명하는 것은 어렵지만 몇몇의 연구에서 COPD가 잘 조절되지 않는 경우 수면의 질도 나쁘다는 연관성을 보고하였다. 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)는 주관적인 수면의 질을 평가하기 위해 흔히 사용되는 설문지이다. 환자대조군 연구에서 COPD 환자의 경우 COPD가 없는 환자와 비교하여 높은 PSQI 즉, 수면의 질이 더 낮은

것으로 나타났으며²⁰ COPD의 중증도가 심할수록 수면의 질도 떨어지는 것으로 나타났다²¹. ASSESS 연구²²에서는 낮 동안에 최소 한 가지의 COPD 증상이 있는 경우에도 유의미하게 수면의 질이 떨어지는 것으로 보고되었다.

5. 수면장애가 COPD의 임상경과에 미치는 영향

COPD 환자에서 수면의 질 저하는 COPD와 관련된 불리한 임상결과와 관련이 있다. 대규모 COPD 환자 코호트 연구에서 PSQI로 조사한 수면의 질 저하는 흡연상태, 질환의 중증도, 혹은 OSA의 유무와 더불어 삶의 질 저하와 강한 연관성을 나타냈다²³. 추적연구에서는 다변량 회귀 분석상 수면의 질 저하가 COPD 악화의 빈도 및 사망률을 예측하는 인자로 보고되었으며²⁴, 대규모 코호트 연구의 이차 분석에서는 PSQI가 높을 경우 악화 빈도가 높을 것으로 예측하였다²⁵.

수면의 질 저하는 일반인을 대상으로 한 연구에서도 인지기능 저하(cognitive impairment)와 연관이 있다고 보고되며²⁶, 이는 COPD 환자에도 같은 양상으로 나타난다²⁷. Villeneuve 등²⁷은 COPD 환자 대상 코호트 연구에서 경미한 낮 졸림증을 호소하는 환자와 비교하여 Epworth 졸림증 점수가 높은 환자는 경한 인지장애를 보이기 쉬운 것으로 보고하였다.

6. COPD에서 수면장애의 치료방법

COPD 환자에서 수면의 질에 관한 영향을 평가하기 위해 약물요법과 행동 중재 방법(behavioural intervention)이 연구되고 있다. 콜린성 활동(cholinergic activity)은 밤에 증가하고, 이는 기도질환을 가진 환자에서 기류 폐쇄를 악화시키므로 수면의 질을 향상시키기 위해 지속적 무스카린 대항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)를 이용한 연구가 간헐적으로 시행되어 왔다. 장기간의 LAMA 치료는 환자가 호소하는 수면 증상과 수면 구조, 야간 저산소증을 향상시키는 것으로 보고되었다^{28,29}. COPD와 OSA에서 수면 중 테오필린(theophylline)은 가스교환(gas exchange)은 향상시켰으나 수면의 질은 감소시켰다^{30,31}. 수면제는 호흡을 억제시킨다는 잠재적인 위험성에도 불구하고 COPD 환자에서 흔히 사용된다. COPD 환자에서 수면을 위해 사용하는 약제에 관한 연구에서 벤조디아제핀(benzodiazepine)과 졸피뎀(zopiclone), 조피클론(zopiclone)과 같은 비벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 작용제(nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist)는 수면의 구조 및 수면의 질을 효과적으로 향상시키는 것으로 나타났으나 항히스타민제와 같은 대체 수면제(alternative hypnotics)는 효과가 없었다³².

일부 다른 결과가 있긴 하지만 전반적으로 호흡 재활은 주관적인 수면의 질 향상에 있어서 효과가 있는 것으로 보고된다³³. 점진적인 이완 운동(progressive relaxation exercise) 또한 PSQI³⁴, COPD and Asthma Sleep Impact Scale³⁵상에서 수면의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.

소규모 연구에서 불면증이 있는 COPD 환자에게 인지행동치료(cognitive behavioural therapy, CBT)를 시행했을 때 수면의 구조 및 수면의 질이 향상되는 것으로 보고되었다³⁶. CBT를 이용하여 COPD 환자로 하여금 호흡곤란에 대한 불안감을 줄여주는 것은 수면의 질 향상에 도움이 되며, 인터넷 등을 이용하여 CBT를 전달하는 새로운 시도는 일반 불면증 환자뿐 아니라, COPD 환자와 같은 multimorbid한 양상을 보이는 환자에서도 넓게 활용될 수 있을 것이다.

OSA나 야간 저환기와 같은 수면호흡장애를 동반한 COPD 환자에서는 기도양압치료(positive airway pressure therapy, PAP therapy)가 효과적이다. COPD와 OSA가 동반된 환자에서 PAP 치료는 수면의 질을 향상시키고³⁷, 악화 빈도³⁸ 및 사망률³⁹을 줄이는 것으로 나타났다. 최근에는 고이산화탄소혈증을 보이는 COPD-OSA 중복증후군 환자에서 이상기도양압기(bi-level positive airway pressure)를 이용한 비침습적 환기(noninvasive ven-

tilation, NIV)도 효과가 있는 것으로 보고되었다⁴⁰.

7. 결론

COPD 환자에서 수면장애는 흔하지만 환자와 의사 모두 이에 대해서 잘 인지하지 못하고 있는 것이 현실이다. 수면 관련 증상은 직접적으로 COPD와 관련이 있을 뿐 아니라, COPD와 연관된 동반 질환 및 수면호흡장애와도 연관이 있다. 수면의 질 저하는 그 자체로 임상적으로 더 심한 COPD 환자와 관련이 있으며 이는 불리한 임상경과에도 영향을 미친다. COPD와 수면 증상을 가진 환자는 불면증이라면 CBT를 통해서 COPD-OSA 중복증후군 환자라면 PAP치료와 같은 치료 전략을 가지고 교정가능한 수면 질환에 초점을 맞춘 포괄적인 평가가 우선시되어야 할 것이다.

References

1. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009;64:133-8.
2. Phillipson EA, Goldstein RS. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *State of the art. Chest* 1984;85(6 Suppl):24S-30S.
3. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
4. 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.
5. 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;126:429-33.
6. 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;6:441-5.
7. Ray K, Dutta A, Panjwani U, Thakur L, Anand JP, Kumar S. Hypobaric hypoxia modulates brain biogenic amines and disturbs sleep architecture. *Neurochem Int* 2011;58:112-8.
8. Ding B, Small M, Bergström 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;12:589-99.
9. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. *Sleep* 2012;35:369-75.
10. Theorell-Haglöw J, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gíslason T, Lindberg E, Janson C. Sex differences in reported and objectively measured sleep in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:151-60.
11. Miravittles 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;129:165-72.
12. 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;3:310-8.
13. Silva JLR Júnior, Conde MB, Corrêa 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;43:176-82.
14. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis* 2016;8:236-42.
15. McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest* 2017;152:1318-26.
16. 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;182:325-31.
17. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015;7:920-9.
 18. Mindus S, Malinowski A, Ekerljung L, Forsberg B, Gíslason T, Jögi 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.
 19. Lewthwaite H, Effing TW, Olds T, Williams MT. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. *Chron Respir Dis* 2017;14:231-44.
 20. 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;5:150-5.
 21. 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.
 22. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
 23. 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.
 24. 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;13:476-83.
 25. 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;10:389-97.
 26. 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;22:535-41.
 27. 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;142:1516-23.
 28. 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;115:1338-45.
 29. Magnussen H, Arzt M, Andreas S, Plate T, Ribera A, Seoane B, et al. Acclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. *Eur Respir J* 2017;49:1700485.
 30. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1030-6.
 31. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992;101:753-7.
 32. 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;102:801-14.
 33. Lan CC, Huang HC, Yang MC, Lee CH, Huang CY, Wu YK. Pulmonary rehabilitation improves subjective sleep quality in COPD. *Respir Care* 2014;59:1569-76.
 34. Akgün Şahin Z, Dayapoğlu N. Effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with chronic obstructive lung disease (COPD). *Complement Ther Clin Pract* 2015;21:277-81.
 35. Yilmaz CK, Kapucu S. The effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in individuals with COPD. *Holist Nurs Pract* 2017;31:369-77.
 36. 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;6:625-35.
 37. 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.
38. 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 (1995)* 2016;44:41-7.
 39. 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;9:767-72.
 40. 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;46:548-51.