

Inflammation and Insufficient or Disordered Sleep

Suk Jun Lee¹ and Jinkwan Kim²

¹Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Science, Cheongju University, Cheongju 28497, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Science, Jungwon University, Goesan 28024, Korea

염증 반응과 수면 장애

이석준¹, 김진관²

¹청주대학교 보건의료대학 임상병리학과, ²중원대학교 의료보건대학 임상병리학과

Sleep is not only an essential physiological function, but also serves important roles in promoting growth, maturation, and overall health of humans. There is increasing interest regarding the impact of sleep and its disorders on the regulation of inflammatory processes and end-organ morbidities, particularly in the context of metabolic and cardiovascular diseases (CVD) and their complications. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an increasingly common health problem in children. In the last decade, the emergence of increasing obesity rates has further led to remarkable increases in the prevalence of OSAS, along with more prominent neurocognitive, behavioral, cardiovascular and metabolic morbidities. Although the underlying mechanisms leading to OSAS-induced morbidities are likely multifactorial and remain to be fully elucidated, activation of inflammatory pathways by OSAS has emerged as an important pathophysiological component of the end-organ injury associated with this disorder. To this effect, it would appear that OSAS could be viewed as a chronic, low-grade inflammatory disorder. Furthermore, the concurrent presence of obesity and OSAS poses a theoretically increased risk of OSAS-related complications. In this study, we will critically review the current state of research regarding the impact of insufficient and disrupted sleep and OSAS on the immune processes and inflammatory pathways that underlie childhood OSAS as a distinctive systemic inflammatory condition in children, and will explore potential interactions between OSAS and obesity.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Obesity, Insufficient sleep, Inflammation

Corresponding author: Jinkwan Kim
Department of Biomedical Laboratory Science,
College of Health Science, Jungwon University,
Goesan 28024, Korea
Tel: 82-43-830-8860
E-mail: jkkim@jwu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: May 26, 2015
Revised 1st: June 11, 2015
Revised 2nd: June 13, 2015
Accepted: June 14, 2015

서론

수면 현상은 모든 동물뿐 아니라 인간에 있어 없어서는 안될 중요한 현상이며 비록 정확한 수면의 목적과 기능은 다소 명확하지 않지만 수면 박탈(Sleep deprivation), 수면 장애(Sleep disorder), 수면 시간(Sleep duration)과 다양한 질병의 연관성에 대한 활발한 연구가 최근 30여년동안 진행되어 오고 있다. 현대사회의 급격한 발달과 기술의 발달, 문명의 발달과 더불어 지난 반 세기 동안 인간 개개인의 생활양식뿐 아니라 가족 구성원 및 생활 형태가 급격히

변화해 오고 있으며 따라서 이러한 변화는 수면 습관뿐 아니라 수면 시간에 큰 변화를 유발하고 있다. 흥미로운 것은 이러한 수면 위생 또는 수면 습관의 급격한 변화와 더불어 소아뿐 아니라 성인에서도 급격한 비만인구의 증가를 가져오고 있다는 것이다 (Levers-Landis와 Redline, 2007; Must와 Parisi, 2009). 이러한 비만 유행률의 증가는 수면 시간의 감소와 동반되어 나타남으로써 인간 수면의 질적 또는 양적 저하와 비만인구의 증가에 대한 잠재적인 연관성에 대한 추측과 관심이 증가되고 있다(Horne, 2008; Cappuccio 등 2008). 따라서 이러한 수면 수면 시간의 감소와 수

면 장애는 심혈관계의 기능적 측면뿐 아니라 호르몬의 분비 주기, 인슐린의 분비, 체내 각 기관의 인슐린 민감성의 변화 등을 살펴볼 때 중요한 공중 보건적 문제가 될 것으로 판단된다. 인체의 대사 항상성에 대한 수면 부족의 영향에 대한 연구는 현재 성인의 경우 시카고 대학의 Van Cauter 그룹에 의해서 활발히 진행 되고 있다 (Van Cauter 등, 2008). 이전의 연구 결과를 살펴보면, 실험적으로 인위적인 수면 제한을 시행할 경우 수면 제한은 배고픔의 증가를 유발하는 신경 호르몬인 렙틴(leptin)의 조절장애를 유발하고 또한 당뇨의 위험을 증가시키는 체내 내당능(glucose tolerance)의 변화를 유발하는 것으로 보고하고 있다. 또한 소아에서의 집단 연구 결과에서는 수면 시간이 체중증가와 대사 장애의 위험을 증가시키는 중요한 결정요인으로 보고하고 있고, 소아에서의 수면 시간의 감소는 수면 환경, 수업시간의 시작, 메스미디어, 부모의 수면 습관 등에 의하여 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다. 또한 가족의 수면 습관이 소아의 수면 습관에 큰 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다(Spruyt와 Molfese, 2011; Chassin 등, 2005). 예를 들면 미국에서의 연구보고에 의하면 주중에 식구들과 저녁식사를 5회이상 하는 가족들의 미취학 아동들은 10시간이상의 충분한 수면시간을 가지고 있고, 텔레비전이나 미디어 시청이 하루에 2시간 미만이었으며, 이러한 아동들은 이러한 생활습관을 가지지 못한 가족들에 비해 40% 낮은 비만을 보여주고 있어 입시과열로 세계적으로 최저의 수면 시간을 기록하고 있는 국내 소아/청소년을 살펴볼 때 시사하는 바가 크다 할 것이다(Anderson와 Whitaker, 2010). 따라서 수면 시간과 규칙적인 수면습관은 대사 증후군 과 심혈관계 질환의 위험을 증가시킬 뿐 아니라 비만을 유발하는 중요한 요인이 될 것으로 사료된다.

염증(Inflammation)은 신체의 다양한 위해 상황에서 감염 또는 조직의 항상성을 유지하기 위하여 생존할 수 있는 필수적인 면역 반응이다(Medzhitov, 2010). 염증 과정은 세포 또는 조직에서 다양한 염증반응의 부산물을 발생시킬 수 있으므로 조직의 일시적인 기능 감소를 유발할 수 있고, 또한 직접적인 질병의 병인에 기여할 수 있다. 이전의 연구결과에 의하면 수면의 질적 또는 양적 저하를 대표하는 수면 부족 또는 수면 방해는 염증 경로의 활성화와 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다. 수면 박탈은 감염을 극복할 수 있는 능력이나 자기 방어 기전에 중요한 역효과를 유발, 염증반응의 강도와 특성에 변화를 유발하는 것으로 보고하고 있다(Benca 등, 1989; Rechtschaffen와 Bergmann, 2001). 또한 수면 무호흡증의 생리적 특성으로 나타나는 수면 분열(Sleep fragmentation) 또한 유의한 염증 반응의 활성화를 유발하는 것으로 보고하고 있다(Gozal, 2009; Farre 등, 2008).

수면 무호흡증(Obstructive Sleep Apnea: OSA)은 수면 중의

반복적인 상기도 반복적인 폐쇄로 나타나며 이로 인한 상기도의 저항의 증가로 코골이, 체내 반복적인 저산소(intermittent hypoxia)와 고탄산 혈증(Hypercapnia)이 발생하며 또한 주기적인 각성(frequent arousals)으로 인하여 수면 분열을 유발한다. 이러한 수면중의 생리적 변화는 반복적인 저산소-재산소화(hypoxia-re-oxygenation)로 인한 활성산소(Reactive oxygen species, ROS)의 증가와 전신 염증반응(Systemic inflammation)을 유발하는 것으로 알려져 있으며 궁극적으로 죽상 경화증(Atherosclerosis), 대사 질환(Metabolic disorder)의 위험증가와 인지 능력 장애(Cognitive dysfunction) 등의 다양한 질병의 발생 위험률을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Farre 등, 2008). 이러한 수면 무호흡증으로 인한 질병 발생의 위험은 성인에서 뿐 아니라 소아에서도 다양한 역학연구와 환자-대조군 연구에서 심혈관계 질환(Cardiovascular disease), 뇌혈관 질환(Cerebrovascular disease)의 위험도를 증가시키고 신경인지 능력의 저하와 행동 장애 유발과 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 현재까지 보고되고 있다(Suzuki 등, 2006; Gozal, 2007; Lavie, 2009; Pack, 2009). 더불어 소아 수면무호흡증의 치료가 지연된다면 인지 기능의 저하로 인한 학업성적의 저하와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있어 사회적 문제로 인식되고 있다. 따라서 본 종설에서는 수면 부족/수면 질향으로 인한 염증 경로의 활성화로 인한 다양한 질환과의 연관성에 대한 최근의 연구결과에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 수면과 염증반응(Sleep and Inflammatory Response)

인간의 수면현상은 우리 몸의 중요한 방어기전인 면역체제와 깊은 상호 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 면역계의 기능을 조절할 뿐 아니라 면역체제 활성화와 염증성 사이토카인의 분비와 조절에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 수면 현상이 직접적으로 또는 선택적으로 면역계에 영향을 미치는지에 대한 다양한 연구 결과가 보고되고 있지만 여전히 논쟁의 여지가 있다. 염증성 경로의 다양성에도 불구하고 염증은 신체의 항상성 유지하기 위하여 여러 가지 해로운 상황(harmful conditions)이나 조건에 적응하기 위한 반응으로 인간에게는 필수적이다(Medzhitov, 2010). 염증은 이러한 신체의 이로운 또는 해로운 측면들로서 따라서 설명될 수 있을 것이다. 그동안 면역 조절의 중요한 인자인 사이토카인은 감염에 대한 숙주 반응의 효과와 역할에 대하여 집중적으로 연구되어 왔지만 생리적으로 수면현상에 대한 염증 반응의 잠재적 조절자(potential modulator)로서의 역할에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 않고, 이에 대한 연구가 최근에 몇몇 그룹을 중심으로

로 관심이 증가 되어 오고 있다(Opp, 2009). 급성기의 염증 반응은 감염 또는 손상에 대한 면역 cascade의 빠른 초기 활성화로 설명할 수 있다. 선천적 면역계의 주요한 구성 성분의 하나인 TLRs (toll like receptors)은 자기와 비자기의 분자 패턴을 인식하는 패턴 인식 수용체 class로서 조직에 존재하는 대식세포에서 발현되거나 프로스타글란딘(prostaglandins) 뿐 아니라 염증성 사이토카인(e.g. TNF- α , IL-1, IL-6)과 케모카인(CCL2와 CXCL8) 생산을 유도한다(Medzhitov, 2010; Pecchi, 2009). 이들 경로들은 전통적으로 세균 세포막의 외부 지질 다당질(lipopolysaccharide, LPS)에 의하여 활성화되는 것으로 알려져 있다. 하지만 수면 박탈(sleep deprivation) 그 자체로 TLR 경로가 자극되며, 사이토카인 생산을 유도하는 것으로 알려져 있다. 최근의 연구에서는 수면 결핍된 사람에게서 TLR-4의 LPS에 의한 활성화가 정상군에 비해 더 큰 것으로 보고하고 있다(Irwin, 2006).

NF- κ B는 염증성 경로의 활성화와 조절에 관여하는 중요한 전사 인자로서 다양한 사이토카인과 염증성 마커의 분비에 관여하는 200여개 이상의 유전자의 전사에 관여하는 중요 전사인자이다(Brasier, 2006; Perkins, 2007). NF- κ B 결합 도메인은 adenosine A1 수용체, cyclooxygenase-2 (Cox-2)와 nitric oxide synthase (NOS)와 같은 수면 관련 물질의 유전자의 프로모터 부위에서 발견되었다(Krueger 등, 2001). 따라서 수면 박탈(Sleep deprivation) 시에 수면 조절과 연관된 뇌의 특정부위의 NF- κ B의 활성화와 전위를 유도하고(Brandt 등, 2004; Kuo 등, 2010), 국소적인 염증 반응의 활성화를 나타낸다(Irwin 등, 2008). 동물 또는 사람 대상의 연구에서 IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, I-10, IL-13, IL-15, IL-18, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- β and macrophage inhibitory protein 1b와 같은 다양한 사이토카인과 케모카인이 수면과 관련이 있는 것으로 보고하고 있다(Vgontzas 등, 2006). 이 가운데 가장 활발히 연구되고 있는 염증성 사이토카인은 IL-1 β and TNF- α 이다(Takahashi 등, 1999; Vgontzas 등, 1997). 비록 대부분의 사이토카인이 말초 면역계에서 발견되었지만 몇몇 사이토카인과 수용체들은 중추신경계에서 발견되고 뇌의 특정부위 또는 특정 세포에 국한되어 존재하는 것으로 알려져 있다(Allan & Rothwell, 2001). 중추신경계는 미주신경의 자극을 유발하는 사이토카인을 통하거나 또는 뇌실주변 기관내의 사이토카인 활성을 통하여 말초로부터 중추신경계로 사이토카인의 능동수송을 통하여 말초 면역계의 활성을 감지한다(Dantzer 등, 2008). 그러나 사이토카인은 de novo에서 또한 합성될 수 있고 신경세포와 신경아교세포에 의하여 중추신경계에서 분비된다(Marz 등, 1998). 동물모델에서 IL-1과 TNF- α 의 투여는 비 렘수면(non-REM sleep)의 증가를 보고하고 있고, IL-1 and TNF- α 의 역할은 정상적으로 수면

박탈 후에 발생하는 수면 회복(sleep rebound)과 자연적인 수면 현상을 억제하는 것으로 보고하고 있다(Krueger, 2008). 따라서 이 두 가지 사이토카인은 TNF 수용체(TNFRF)와 IL-1 수용체 분절(IL-1RF)을 이용하는 것으로 보여지며 수면 현상에 상호의존적인 것으로 보고하고 있다(Takahashi 등, 1999). TNF- α 의 수치는 수면 무호흡증 환자에서뿐 아니라 류마티스 관절염에 보이는 과도한 줄리움과 피로와 연관이 있는 것으로 보고하고 있다(Vgontzas 등, 1997; Franklin, 1999). 수면과 면역계와 관련된 또 다른 중요 사이토카인은 IL-6이다. 이전 연구에선 사람에게 전신성 감염과 관련한 수치에 도달할 만한 IL-6의 투여 후 6.5시간 후에 주관적인 피로와 유의한 관계를 보였으며 이 때 급성 염증 단백질인 CRP 수치의 증가가 나타나는 것으로 보고하고 있다. 또한 렘수면의 유의한 감소와 수면 전반부에서 깊은 수면이 감소하고 수면 후반부에서는 증가하는 것으로 보고하고 있다(Spath-Schwalbe 등, 1998). 하지만 다른 종류의 염증성 사이토카인은 IL-6 투여 후에 증가하지 않아 IL-6가 수면 구조(sleep pattern)변화와 유의한 관계가 있을 것으로 생각하고 있다.

비록 염증과 수면 부족 또는 수면 방해의 연관성에 대한 관심이 증가되고 있지만 실험법의 민감도, 개인차, 기저 염증 정도, 스트레스, 육체활동 등 다양한 요인이 염증 마커의 측정을 위한 sampling 시에 고려되어야 한다. Pro-inflammatory cytokine과 숙주 면역기능, 수면-각성 주기(sleep-wakefulness cycle) 사이의 연관성을 볼 때, 수면시간의 감소와 유사한 수면 방해는 비만과 수면 무호흡증의 질병 발생과 면역경로의 활성화를 통한 염증성 반응과정에서 매우 밀접한 연관성이 있으므로 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다.

2. 수면 결핍, 염증과 비만(Fig. 1)

비만은 현재 소아, 성인 모두에서 예상 수명을 감소시킬 뿐 아니라 질병의 이환율과 사망률의 위험을 증가시키는 전 세계적인 공중 보건 문제로 인식되고 있다(Poirier 등, 2006). 특히 소아에서의 비만 유병률이 미국과 유럽 등의 서구 선진국에서 증가하고 있어 심각한 공중 보건의 문제로 대두되고 있다(Ogden 등, 2006). 비만으로 인한 신체의 변화는 생리적 교란 뿐 아니라 비만 그 자체로 전신성 만성 저 염증(low-grade systemic inflammation)을 성인, 소아 모두에서 유발하는 것으로 보고하고 있다(Ford, 2003). 미국의 국립 건강 영향조사의 연구보고에 의하면 체질량 지수는 염증 마커 C-반응 단백질(C-reactive protein)을 증가시키는 주요 예측인자로서 보고되고 있고, 이러한 연관성은 나이, 성별, 인종과 상관없이 나타나는 것으로 보고하고 있다(Ford, 2003).

비만(Obesity)은 대사 물질의 변화뿐 아니라 결합조직, 지방세포와 혈관내피세포, 지방전구세포, T 림프구와 대식세포를 포함하

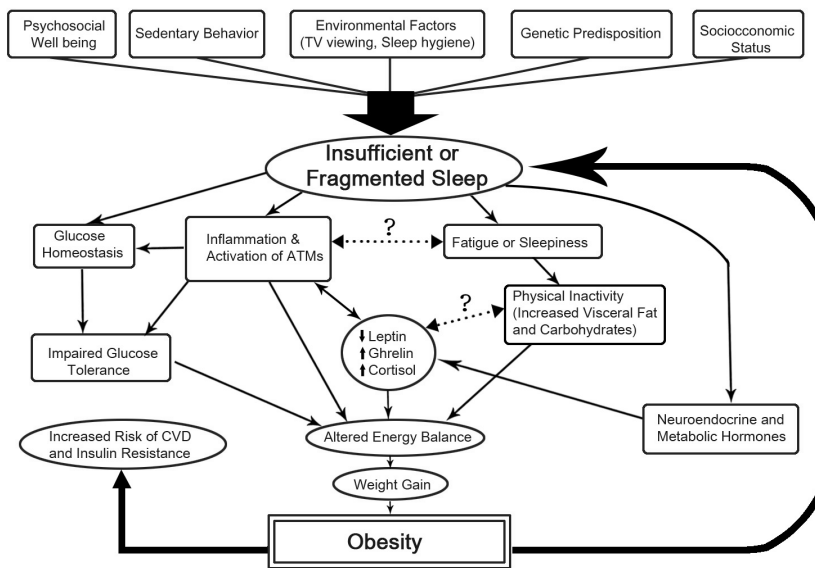


Fig. 1. Interaction of sleep disorder and obesity in activating inflammatory processes leading to increased risk of CVD.

고 있는 기질 세포분획(stromal vascular fraction, SVF)으로 구성된 지방 조직의 축적 변화를 유발한다. 비만은 특히 간과 골격근을 포함한 조직들에서 대사변화를 유발하는데, 비만은 간에서 지방 저장과 밀접한 연관성을 가지고 있어 지방 간 질환에 대한 주요 위험 요인으로 보고되고 있다(Ouchi 등, 2011). 따라서 비알코올성 지방간 질환의 발생과 비만은 밀접한 연관성을 가지고 있으며 간에서 저장된 지방의 양은 지방산의 흡수, 내인성 지방산의 합성, 중성지방의 합성, 지방산의 산화와 중성지방의 배출의 균형에 의하여 결정되는데 이들 각각의 대사과정의 변화는 간에서 지방의 저장의 정도에 영향을 미칠 수 있다(Farrell와 Larter, 2006). 지방조직은 adipokine이라 불리는 케모카인을 분비하며 염증과 대사에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Resitin, 아디포넥틴, 렙틴, MCP-1은 면역조절 기능을 나타내는 지방조직에서 분비되는 단백질이며, 아디포카인의 분비와 생산은 비만으로 변화하고 전 염증반응의 증가와 죽종 형성과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다(Yu와 Ginsberg, 2005). 반면 MCP-1과 resitin과 다른 전 염증 사이토카인(Proinflammatory cytokines)들은 비만에 의해 증가하지만 항 염증 단백질인 adiponectin은 감소하는 것으로 보고되고 있다(Kadowaki와 Yamauchi, 2005). 현재까지 내장지방의 축적과 비만세포 비대는 지방조직의 염증반응을 더 증가시키는 것으로 보고하고 있지만(Matsuzawa, 2006), 비만환자에서 지방조직의 전 염증성 상태를 발생시키는 정확한 경로는 여전히 확실하지 않다. 최근에 이에 대한 대식세포의 역할에 대한 관심이 증대되고 있다. 지방세포-침투 대식세포(Adipocyte infiltrated Macrophages, ATMs)는 지방조직의 기질세포 분획(SVF)의 일부분으로서 MCP-1, TNF- α , and IL-6를 포함한 다양한 전 염증 단백질의 생산과 분비에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 지방세포에서 인슐린

저항성의 증가와 대식세포의 침윤(Macrophage infiltration)과 깊은 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다(Suganami와 Ogawa, 2010). 더불어 지방세포의 기질세포 분획의 T세포 군과 염증 반응 효과의 균형/불균형은 지방세포의 증식과 인슐린 저항성과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고하고 있어 흥미로운 결과가 아닐 수 없다(Feurerer 등, 2009).

체중조절, 인슐린 민감성, 지방세포 항상성에 대한 수면의 효과는 현재 집중적으로 연구되고 있는 과제로 비만과 대사과정에 일주기 리듬과 관련된 유전자가 중요한 역할을 하는 것으로 최근 보고되고 있다(Marcheva 등, 2010). 식욕을 조절 호르몬의 변화로 인한 칼로리 섭취의 변화에 대한 다양한 기전연구들이 이루어지고 있다(Van Cauter 등, 2008). 예를 들면 수면제한(Sleep restriction)은 leptin의 수치를 감소시키지만 ghrelin과 같은 orexigenic peptides의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다(Leproult와 Van Cauter, 2010). Leptin은 에너지의 섭취, 소비를 조절할 뿐 아니라 염증 조절에 중요한 역할을 한다(Lago 등, 2008). 앞서 언급하였듯이 수면 결핍(sleep loss)과 수면 방해(sleep disturbance)는 소아와 성인에서 비만과 관련이 있고 낮은 수준의 전신성 만성 염증상태를 유발한다. 무작위 교차 임상연구 결과를 살펴보면 수면 제한(sleep restriction)은 leptin의 감소와 Ghrelin의 증가를 나타내며 이와 같은 변화는 식욕을 증가시키고 인슐린 저항성을 증가시켜 지방의 축적과 탄수화물 대사를 감소시키는 것으로 보고하고 있다(Spiegel 등 2004). 수면 시간의 감소에 대한 생리적 반응에 대한 몇몇 연구결과에서는 수면시간과 소아에서의 과 체중과 비만의 위험도를 증가시키는 것으로 보고하고 있고(Chaput 등, 2006), 특히 수면 시간의 감소는 취학 전 아동에서의 비만의 위험률을 증가시키는 것으로 보고하고 있다(Jiang 등, 2009). 요약해 보면 수면은 아동

기에서 비만의 예방과 치료를 바꿀 수 있는 요인으로 나타나고 있지만, 수면 시간 자체보다 수면현상과 관련된 다른 요인 또한 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 추정하고 있다. 더불어 최근의 소아 연구에서 취침시간의 변화가 수면 시간 감소와 더불어 중요한 비만의 독립적인 위험요인으로 보고하고 있다(Spruyt 등, 2011). 객관적으로 측정된 수면 시간과 취침시간의 변화는 공복 시 인슐린의 변화, 저밀도 지질단백질, 고 민감 CRP 수치와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고하고 있다. 이들 결과들을 종합해 볼 때 가족구성원이나 일반대중에게 적당량의 수면 시간과 규칙적인 수면 습관을 위한 교육 프로그램 등은 특히 아동에게서 대사성 기능장애나 심혈관 기능장애를 감소시킬 뿐 아니라 비만을 감소시킬 수 있는 중요한 전략이 될 수 있을 것으로 사료된다.

3. 수면 무호흡증으로 인한 심혈관계 질환의 이환률(Fig. 2)

수면 무호흡증은 수면중의 주기적인 상기도의 폐쇄로 발생하며 이로 인한 반복적인 저산소(Intermittent hypoxia)와 흉부내 음압(Intrathoracic negative pressure)의 증가로 인하여 반복적인 각성을 유발하여 이러한 현상은 교감신경의 활성화를 유발하여 혈압의 증가를 발생시킨다. 수면 무호흡증은 교감신경계의 항진을 유발하여 궁극적인 혈관내피 기능저하를 유발하여 성인과 소아에서 궁극적인 심혈관계 질병의 위험을 증가시킨다(Farre 등, 2008). 수면 무호흡증으로 인한 심혈관 기능 장애에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만 핵심 기전으로는 활성산소(ROS, reactive oxygen species)의 증가와 염증반응의 활성화가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Gozal, 2009). 수면 무호흡증은 지방조직이

나 염증세포로부터 IL-1, IL-6, TNF- α 와 같은 사이토카인과 다양한 adipokines들의 증가를 통하여 죽상 경화증의 발생(atherosclerosis)을 촉진하는 것으로 알려져 있다(Lavie, 2009). 또한 NADPH 산화 효소뿐 아니라 ROS와 RNS (Reactive nitrogen species)등의 형성과 분비는 특히 혈관내피세포와 같은 end-organ의 세포 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 염증의 증가는 간에서 급성 염증 단백질인 CRP의 분비를 촉진시키고, 산화적 스트레스의 증가를 동반하여 실질적인 혈관내피 기능저하를 유발하고, 직간접 적인 산화질소(Nitric oxide)의 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Hein 등, 2009; Valleggi, 2010). 이와 같은 일련의 모든 현상은 세포 부착분자(adhesion molecule)의 증가와 염증 병소의 증가, 단핵구의 거품세포(foam cells)로의 변환을 유발하고 혈관내피세포의 사멸을 증가시키고 혈소판 등의 혈액 응고인자를 활성화시킨다(Gozal, 2009). 다양한 전 염증 사이토 카인, 케모카인과 부착인자들이 수면 무호흡증 환자에서 증가된 것을 보고하고 있고 효과적인 수면 무호흡증의 치료 후 에 이들 수치가 감소하는 것으로 보고하고 있다. 그러나 모든 연구결과에서 이와 같은 결과를 보고하는 것이 아닌 몇몇 연구결과에서는 이와 같은 변화를 증명하지 못한 연구결과를 보고하고 있고, 그 원인으로는 성인 수면 무호흡증에서 IL-6의 증가가 수면 무호흡증의 위험요인인 비만과 더 밀접한 관계가 있는 것으로 보고하고 있다(Vgontzas, 1997; Yokoe 등, 2003). 그러나 클리블랜드 가족 연구에서는 IL-6는 수면 무호흡증의 중증도와 독립적인 연관성이 있는 것으로 보고하고 있고(Mehra 등, 2006), Gozal 등의 환자-대조군 연구 결과 역시 4~9세의 소아 수면 무호흡 환자에서 나이, 성별, 인종과 체질량지수를

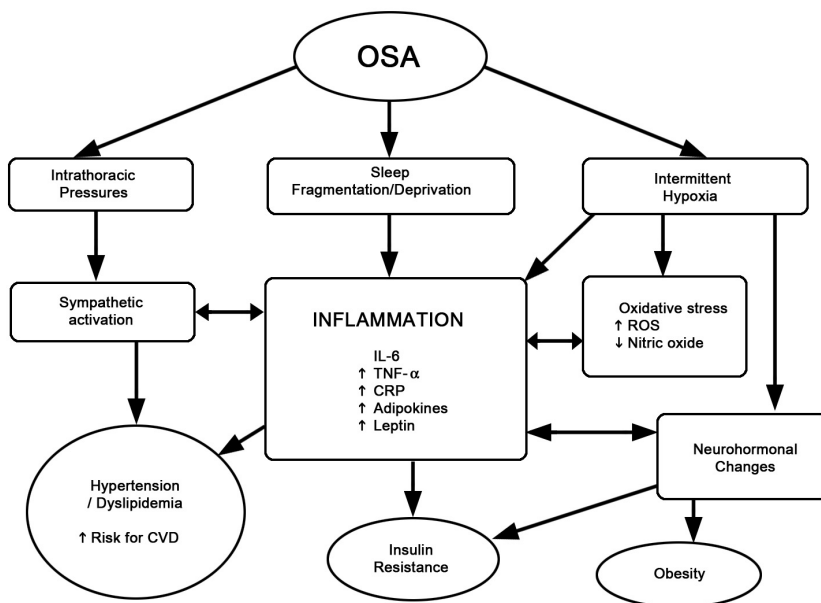


Fig. 2. Schematic diagram underlying inflammatory pathways associated with obesity and obstructive sleep apnea syndrome that may lead to increased CVD risk.

짜깃기한 대조군에 비해 IL-6증가, IL-10 감소를 보고하고 있으며 편도절제술(adenotonsillectomy)을 시행하여 수면 무호흡증의 치료 4~6개월 후에 정상수치로 돌아간 결과를 보고하고 있다 (Gozal 등, 2008).

TNF- α 와 수면 무호흡증과의 연관성 연구는 더 흥미로운 결과를 보고하고 있다. 현재 전 염증 사이토 카인은 혈관 내피(vascular endothelium)의 백혈구 부착을 야기하는 세포 부착 분자(cellular adhesion molecules)의 발현에 의한 죽상경화화 및 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Kritchevsky 등, 2005). 몇몇 환자-대조군 연구에서 TNF- α 수치는 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 비만과 독립적으로 연관성이 있으며 효과적인 지속적 양압기 치료(continuous positive airway pressure, CPAP) 후에 유의한 감소를 보고하고 있다(McNicholas, 2009). 그러나 모든 환자에서 이러한 TNF- α 의 수치가 상승되었다는 결과를 보이지 않는데 그 이유중의 하나로서 TNF- α 유전자의 유전자 다형성의 변이에 의한 결과로 설명하고 있다(McNicholas, 2009). T 세포와 단핵구는 잠재적인 TNF- α 와 전 염증 사이토카인의 증가를 유발하는 것으로 보고하고 있다. Gozal 등의 연구 결과에 의하면 단핵구는 수면 무호흡증에서 염증 반응을 유발하는 주요한 타겟 세포가 될 것으로 제안하고 있으며, 그들은 저산소 모델을 이용한 동물 실험에서 단핵구의 활성화는 혈관 벽에서 평활근의 유의한 증식을 유발하고, 혈관벽 안의 손상된 혈관 내피세포로 대식세포가 이동 됨으로써 거품세포를 형성하는 복잡한 생물학적인 케스케이드가 시작되는 것으로 알려져 있다(Gozal 와 Kheirandish-Gozal, 2008). 단핵구의 동원(monocyte recruitment)에 대한 연구결과와 같은 맥락으로 Dyugovskaya 등은 성인 수면 무호흡증 환자에서 T-세포 의존성 염증 반응의 활성을 보고하고 있다(Dyugovskaya 등, 2005). 이와 같은 연구 결과를 살펴 볼 때 반복적인 저산소혈증은 T 림프구의 활성화를 통하여 특이 사이토카인의 분비를 유도하고, 이러한 사이토카인의 네트워크의 신호는 죽 변형성과 관련한 대식세포의 반응과 매우 흡사할 것으로 생각되고 있다. 수면 무호흡 환자에서 CD4+와 CD8+ T세포의 표현형의 변화는 Th1 사이토 카인으로부터 Th2 사이토 카인 생산으로 이동을 보고하고 있고, IL-10 발현이 수면 무호흡증의 중증도와 역 상관관계를 나타내는 반면 TNF- α 은 수면 무호흡의 중증도와 순 상관관계를 나타내는 것으로 보고하고 있고, 더불어 수면 무호흡증 환자로부터 얻어진 CD8+ T 세포 TNF- α 와 soluble CD40 리간드의 증가를 보고하고 있다. 흥미로운 것은 이와 같은 염증 반응의 항진은 수면 무호흡증의 치료인 지속적 양압기 치료 후에 정상으로 되돌아가는 것으로 보고하고 있다(Dyugovskaya 등, 2005).

또 다른 염증성 마커로 알려진 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)은 주로 IL-6에 의하여 간에서 생산되는 급성기 단백질

로서 알려져 있을 뿐 아니라 혈청 농도는 염증반응의 정도를 반영하는 주요 지표로 또한 죽상경화의 위험을 평가하는 단백질로 알려져 있다(Ridker 등, 2000). C-반응 단백질은 죽상경화 병소부위, 특히 혈관 내막층에서 더 특이적으로 발견되며 이곳에서 단핵구와 단핵구 기원 대식세포와 지질 단백질과 함께 국소화(localization)된 것으로 알려져 있다(Lusis, 2000). 이러한 국소화는 C-반응 단백질이 죽상경화 과정에 직접적인 관여를 하는 것으로 알려져 있다. 성인과 소아 수면 무호흡 환자 모두 에서 C-반응 단백질이 증가하고, 치료 후에 C-반응 단백질이 실제로 감소하는 것으로 보고되고 있다(Li 등, 2008; Kheirandish-Gozal 등, 2006). 그러나 다른 모든 연구에서 이러한 C-반응 단백질과 수면 무호흡증의 중증도 사이의 연관성에 대하여 확증된 것은 아니다(Guillemineault 등, 2004). 그 이유 가운데 하나는 C 반응단백질과 비만의 강한 연관성으로 인하여(Visser 등, 1999), 수면 무호흡증의 강력한 위험요인인 비만이 염증 마커인 C-반응 단백질과 수면 무호흡증의 중증도에 대하여 혼란변수(Confounding factor)로 작용하고 있어 독립적인 연관성에 대한 추가적인 연구가 계속 필요할 것으로 사료된다(McNicholas, 2009).

결론

앞서 본문에서 기술한 수면, 면역계, 염증 사이의 밀접한 관계를 살펴볼 때 어떠한 원인으로든 수면 장애 또는 수면 방해는 염증 반응을 시작하거나 악화시킬 수 있는 것은 놀랄만한 일이 아니다. 비록 수면 장애 또는 다양한 수면 문제들과 만성 염증성 상태 사이의 인과 관계는 완전히 규명 되지 않았지만, 수면 부족이나 수면 장애는 다양한 만성 염증성 질환의 표현형을 조절하는 중요한 요인으로 보아야 할 필요가 있다. 따라서 비만과 수면무호흡증 모두 심혈관계 질환을 비롯한 만성 질환의 이환을 증가시키고 염증성 반응 경로를 활성화시킨다는 측면에서 보다 추가적이고 세밀한 연구가 진행되어야 할 것이다. 수면 장애나 수면 부족은 특히 TLR과 NF- κ B를 통하여 증계되는 전 염증성 신호 경로(Pro-inflammatory signaling pathways)들을 활성화시키고, 다양한 아디포카인을 유도하여, 죽상경화의 위험을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 따라서 이러한 과정이 생의 초기 즉 소아 또는 청소년기에 발생한다면 심혈관계 질환의 이환 시기를 앞당기거나 이로 인한 각종 만성 질환의 이환을 증가시키는 심각한 공중보건적 문제가 될 것으로 예상되며 성인에 있어서 역시 심혈관 질환 등과 같은 만성 질환과의 깊은 연관성을 살펴볼 때 보다 적극적인 치료전략과 효과적인 공중 보건 정책이 마련되어야 할 것으로 사료된다.

요약

수면현상은 인간의 삶의 1/3을 차지하는 중요한 생리적 현상으로 인간의 수면은 신체의 기능을 유지하기 위한 중요한 생리적 기능뿐 아니라 수면을 통한 휴식을 통하여 신체 건강을 유지하고 성장을 유지하는 중요한 역할을 한다. 최근의 급격한 산업화와 정보화로 인하여 급격한 사회 생활구조의 변화를 유발하여 성인뿐 아니라 소아에서도 평균수면 시간의 감소와 다양한 스트레스 환경으로 인한 수면의 질적 저하로 인한 다양한 수면 문제가 사회적 문제로 대두되고 있다. 단순히 수면 부족 또는 수면의 질적 저하뿐 아니라 수면 장애, 특히 폐쇄성 수면 무호흡증은 심혈관 질환뿐 아니라 비만, 대사증후군, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 등 의 다양한 만성 질병의 발생과 깊은 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다. 특히 이러한 만성질환을 유발하는 핵심기전으로 염증 반응이 관여하고 있는 것으로 알려져 있으며, 따라서 수면 현상과 다양한 수면 장애에 대한 관심이 급격히 증가하고 있는 실정이다. 비록 수면 무호흡증으로 인한 이러한 질병의 이환에 대한 기전은 다양한 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있지만 핵심 기전으로 알려진 염증반응의 활성화가 병태 생리학적으로 중요한 역할을 하는 것으로 추측하고 있다. 따라서 최근 수면 무호흡증을 낮춘 수준의 만성 염증 질환으로 인식되고 있으며, 더불어 비만과 수면무호흡증으로 인한 연관된 질병의 이환을 더욱 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 따라서 본 종설에는 수면의 질적 또는 양적 저하뿐 아니라 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인한 염증성 반응의 활성화가 인간의 신체 면역 과정 미치는 영향을 중심으로 최근의 연구 결과 및 수면 무호흡증과 비만의 잠재적 상호작용에 대하여 서술하고자 한다

Acknowledgements: None
 Funding: None
 Conflict of Interest: None

References

1. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001, 2:734-744
2. Anderson SE, Whitaker RC. Household routines and obesity in US preschool-aged children. *Pediatrics.* 2010, 125:420-428
3. Benca RM, Kushida CA, Everson CA, et al. Sleep deprivation in the rat: VII. Immune function. *Sleep.* 1989, 12:47-52
4. Brandt JA, Churchill L, Rehman A, et al. Sleep deprivation increases the activation of nuclear factor kappa B in lateral hypothalamic cells. *Brain Res.* 2004, 1004:91-97
5. Brasier AR. The NF-kappaB regulatory network. *Cardiovasc Toxicol.* 2006, 6:111-130

6. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008, 31:619-626
7. Chassin L, Presson CC, Rose J, et al. Parenting style and smoking-specific parenting practices as predictors of adolescent smoking onset. *J Pediatr Psychol.* 2005, 30:333-344
8. Chaput JP, Brunet M, Tremblay A. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Quebec en Forme' Project. *Int J Obes (Lond).* 2006, 30:1080-1085
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008, 9:46-56
10. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, et al. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2005, 25:820-828
11. Farre R, Montserrat JM, Navajas D. Morbidity due to obstructive sleep apnea: insights from animal models. *Curr Opin Pulm Med.* 2008, 14:530-536
12. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43:S99-S112
13. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009, 15:930-939
14. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2003, 108:1053-1058
15. Franklin CM. Clinical experience with soluble TNF p75 receptor in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1999, 29:172-181
16. Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med.* 2009, Supple 1:S12-16
17. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, et al. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008, 9:254-259
18. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008, 177:369-375
19. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004, 27:1507-1511
20. Horne J. Short sleep is a questionable risk factor for obesity and related disorders: statistical versus clinical significance. *Biol Psychol.* 2008, 77:266-276
21. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, et al. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis.* 2009, 206:61-68
22. Ievers-Landis CE, Redline S. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, 175:436-441
23. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006, 166:1756-1762
24. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008, 64:538-540
25. Jiang F, Zhu S, Yan C, et al. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr.* 2009, 154:814-818

26. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005, 26:439-451
27. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res.* 2005, 66: 265-275
28. Krueger JM, Obal FJ, Fang J, et al. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001, 933:211-221
29. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008, 14:3408-3416
30. Kuo TH, Pike DH, Beizaeipour Z, et al. Sleep triggered by an immune response in *Drosophila* is regulated by the circadian clock and requires the NFkappaB Relish. *BMC Neurosci.* 2010, 11:17
31. Lago R, Gomez R, Lago F, et al. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol.* 2008, 252:139-145
32. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009, 33:1467-1484
33. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev.* 2010, 17:11-21
34. Li AM, Chan MH, Yin J, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2008, 43:34-40
35. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000, 407:233-241
36. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010, 466:627-631
37. Marz P, Cheng JG, Gadiant RA, et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, 95:3251-3256
38. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006, 3:35-42
39. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009, 51:392-399
40. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 140:771-776
41. Mehra R, Storer-Isser A, Kirchner HL, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med.* 2006, 166:1725-1731
42. Must A, Parisi SM. Sedentary behavior and sleep: paradoxical effects in association with childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2009, 33 Suppl 1:S82-86
43. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006, 295:1549-1555
44. Opp MR. Sleep and psychoneuroimmunology. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009, 29:295-307
45. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011, 11:85-97
46. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009, 51:434-451
47. Pecchi E, Dallaporta M, Jean A, et al. Prostaglandins and sickness behavior: old story, new insights. *Physiol Behav.* 2009, 97: 279-292
48. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007, 8:49-62
49. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006, 113:898-918
50. Ranjbaran Z, Keefer L, Stepanski E, et al. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflamm Res.* 2007, 56:51-57
51. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation and host defense. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001, 280: R602-603
52. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000, 342:836-843
53. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83:1573-1579
54. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004, 141:846-850
55. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep Duration, Sleep Regularity, Body Weight, and Metabolic Homeostasis in School-aged Children. *Pediatrics.* 2011, 127:e345-352
56. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010, 88:33-39
57. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006, 40:1683-1692
58. Takahashi S, Kapas L, Fang J, et al. Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am J Physiol.* 1999, 276:R1132-1140
59. Valleggi S, Devaraj S, Dasu MR, et al. C-reactive protein adversely alters the protein-protein interaction of the endothelial isoform of nitric oxide synthase. *Clin Chem.* 2010, 56:1345-1348
60. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, et al. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008, 9 Suppl 1:S23-28
61. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2006, 1083:329-344
62. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82:1313-1316
63. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999, 282:2131-2135
64. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003, 107:1129-1134
65. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res.* 2005, 96:1042-1052