



양광익·정두신

순천향의과대학 천안병원 신경과교실

## Sleep Disorders in Patients with Neuromuscular Disorder

Kwang Ik Yang, Du Shin Jeong

Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital

Patients with neuromuscular diseases (NMD) are prone to poor sleep quality due to pain, limitation of movement and changing posture during sleep. Sleep disordered breathing (SDB) due to respiratory muscle weakness is the most important condition. However, there is a tendency to overlook this disorder. The severity, duration, and type of NMD influence the sleep disturbance. SDB is associated with increased morbidity and mortality. Non-invasive ventilator (NIV) is treatment of choice for SDB in patients with NMD. Evaluation for SDB should be part of the work-up and monitoring of patient with NMD. Overnight polysomnography is the gold standard for definitive diagnosis of SDB and can suggest the guideline for using NIV. NIV improves SDB, sleep related hypoventilation, sleep architecture, and more importantly, quality of life, and survival. Further study is needed to establish the criteria selection for polysomnography and the optimal timing for initiating NIV to treat SDB in patient with NMD

**Key Words:** Neuromuscular Disorder, Sleep, Polysomnography

### 서 론

신경근질환(Neuromuscular Disease, NMD) 환자들은 근 위약, 경축 및 강직으로 자세 변화가 제한적이어서 수면 중 호흡의 불편감, 통증, 근육 경련, 팔약근 위약으로 인한 야간 빈뇨 등으로 수면 방해 및 수면 질 저하를 갖고 있다. 또한 호흡관련 신경-근 장애로 인해 수면관련호흡장애(Sleep Disordered Breathing, SDB)를 흔히 호소한다. 하지만 흔한 수면장애를 동반함에도 불구하고 관심을 갖지 못하는 경우가 많다.<sup>1</sup>

### 신경근질환에서 수면장애 빈도

60명 소아 및 성인을 대상으로 다양한 NMD 환자의 42%가 SDB를 동반하였다.<sup>1</sup> 각각 NMD 중 근위축성측삭경화증의 17-76%, 소아마비증후군의 31%가 SDB를 동반한 보고가 있다.<sup>2</sup> 소아 Duchenne 근디스트로피 대상으로 한 연구에서 31%가 폐쇄수면무호흡 (Obstructive Sleep Apnea, OSA), 32%가 수면관련저환기를 동반하였다.<sup>3</sup> 근긴장 디스트로피 33-77%에서 주간졸림을 호소하였다.<sup>4</sup> 중증근무력환자 60%에선 수면무호흡을 동반하였다. 이처럼 체계적 연구는 미흡하지만 다양한 NMD 환자를 대상으로 한 보고에서 수면장애 유병률은 높다.

### 신경근질환에서 수면장애 위험인자 및 기전

수면 및 신경근질환과 관련된 다양한 인자들이 수면장애 발생의 위험 요소 및 기전으로 작용한다(Table 1).<sup>5</sup> 렘수면 때는 외안근, 횡격막을 제외한 모든 골격근의 무긴장을 초래하기 때문에 렘수면 중 호흡은 횡격막에 의존 한다. 횡격막

Kwang Ik Yang, MD, PhD

Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, 31

Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

TEL: +82-41-570-2290 FAX: +82-41-592-3810

E-mail: neurofan@schmc.ac.kr

장애가 발생하는 NMD에서는 수면관련저환기 및 산소포화도 감소를 일으킴으로 주간 호흡은 정상이지만 수면 중 호흡은 불완전할 수 있다.<sup>6</sup> 램수면관련저환기(Rapid eye movement-related hypoventilation)는 신경근질환 초기 단계에서 흔히 나타난다.<sup>7</sup> 횡격막 침범은 SDB뿐만 아니라 호흡부전의 주요 원인인데 연수근 및 사지 위약감이 나타나지 않은 상태에서도 야간 호흡곤란을 일으킬 수 있다.<sup>6</sup> 램수면 중 연수근 위약, 인두근긴장저하, 하악후퇴, 대설 또는 두개안면 형태 이상 등이 OSA 주요 위험인자이며 반복적인 상기도감염, 편도비대가 유발 원인이다. NMD환자에게는 흉곽변형, 척추측만, 비만 등이 흔한데 이런 요소가 SDB에 관여하며 중증근무력증 치료로 사용하는 스테로이드와 이로 인한 체중 증가가 OSA를 야기시킨다.<sup>8</sup> 만성 저환기 자체가 근피로와 호흡 조절중추의 화학수용체민감도를 약화시킨다. 변형된 화학수용체민감도는 당뇨병성 자율신경병증에서도 관찰된다.<sup>9</sup>

주간졸림 역시 흔하다. 이는 SDB뿐만 아니라 통증, 근육강직 및 경직 등으로 인한 수면분절이 원인이기도 하지만 중추신경 침범이 일차 원인으로 작용한다. 특히, 근긴장 디스트로피는 심한 주간졸림을 호소하는데 입면램수면이 관찰되며 뇌척수내 히포크레틴-1 감소 소견을 보임으로써 시상하부 침범을 시사한다.<sup>10</sup>

## 각 신경근질환에서 수면장애(Table 2)

### 1. 근위축성측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)

ALS는 상위 및 하위운동신경세포를 서서히 침범하는 퇴행성 질환으로 호흡부전이 주 사망원인이다. 수면관련저환기 및 산소포화도 감소가 주 수면관련장애이다. 수면다원검사서 반복적인 미세각성 및 총수면시간 감소를 보인다.<sup>2</sup> 114명을 대상으로 한 후향연구는 초기 단계에서 46%가 SDB를 동반함을 보고하였으며 이런 호흡장애가 질병을 진행시키는 독립 인자로 제시하였다.<sup>11</sup> ALS로 인한 횡격막 침범 및 램수

**Table 1.** Mechanism and risk factors for sleep disorders in patients with neuromuscular diseases

1. Rapid eye movement-related hypoventilation
2. Diaphragm weakness
3. Increased upper airway resistance
4. Restrictive pulmonary impairment (muscle weakness, scoliosis, obesity)
5. Impaired respiratory chemosensitivity
6. Central nervous system involvement

면 감소가 ALS 환자의 생존율 감소와 관련이 있다.<sup>12</sup> 결국, SDB는 ALS에서 흔하며 심한 합병증으로서 불량한 예후에 영향을 미친다.

### 2. 척수성근육위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)

SMA는 하위운동신경세포를 침범하는 퇴행질환으로 1형과 2형은 소아를 3형은 성인에서 나타난다. 램수면관련저호흡 및 심한 저환기가 소아에서 관찰되는데 호흡부전의 초기 신호로 나타난다.<sup>13</sup> 이 연구에서는 호흡시 흉곽-복부 협조와 무호흡-저호흡 지수를 관찰하였는데 심한 흉곽-복부 모순호흡이 비침습호흡기(Non-Invasive Ventilator, NIV)를 적용하는 결정 인자로 제시하였다. 성인에서는 체인-스토크 호흡을 보이는 확장성 심근병증을 동반한 환자에서 양압기 사용이 심기능 개선뿐만 아니라 수면 질 향상을 보여 주었다.<sup>14</sup>

### 3. 말초신경병증(Peripheral Neuropathy, PN)

통증말초신경병증에서 통증으로 인한 수면장애를 흔히 호소하며 다발말초신경병증으로 인한 양측 횡격막 침범은 수면관련저환기 및 산소포화도 감소, 이로 인한 주간졸림을 일으킨다.<sup>2</sup> 횡격막 장애는 없어도 Charcot-Marie-Tooth에서는 인두신경병증으로 상기도내 증가하는 음압에 대한 인두확장근 활동 감소가 수면무호흡의 원인이 되며 당뇨병성 자율신경병증에서는 CO<sub>2</sub>에 대한 화학수용체 민감도 감소가 SDB의 주요 원인 요소다.<sup>9,15</sup>

### 4. 중증근무력증(Myasthenia Gravis, MG)

MG는 아세틸콜린수용체에 대한 자가항체에 의한 시냅스

**Table 2.** Sleep disorders in commonly occurring neuromuscular disorders

Neuromuscular disorders	Sleep disturbances
1. Amyotrophic lateral sclerosis	Hypoventilation Central apneas/hypopneas
2. Postpolio syndrome	Hypoventilation Central apneas/hypopneas Obstructive sleep apnea
3. Duchenne muscular dystrophy	Obstructive sleep apnea Hypoventilation
4. Myotonic dystrophy	Hypoventilation Apneas/hypopnea Excessive daytime sleepiness
5. Myasthenia gravis	Hypoventilation Central/mixed apneas Obstructive sleep apnea

후 신경-근 접합부 질환으로서 36%에서 OSA를 동반하는데 대부분 비렘수면에서 발생한다. 나이 및 체질량지수가 높을수록, 주간 폐포저환기가 위험인자이며, 그 외 남자, 스테로이드 치료 군에서 SDB 유병률이 높았는데 구인두 및 횡경막 침범이 심할수록 높았다.<sup>8</sup>

## 5. 근긴장 디스트로피(Myotonic Dystrophy, MD)

MD는 CTG 삼핵산염기반복에 의해 나타나는 보통염색체 우성질환으로 전신을 침범하여 근육병, 근긴장증, 대머리, 백내장, 부정맥 및 내분비 장애를 일으킨다. SDB 이외에 주간졸림과 피로가 근육병증 이외 흔한 증상이다. CTG 반복 길이와 주간졸림정도와의 차이가 없으며 다중수면잠복 검사에서 입면렘수면 및 뇌척수액내 히포크레틴-1이 감소 소견을 보여 기면증과 유사한 소견을 보였으나 HLA-DQB1\*0602은 음성을 보였다.<sup>10</sup>

## 6. Duchenne 근디스트로피(Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)

DMD는 소아에서 흔하며 X-성염색체 연관성 열성질환으로 디스트로핀 결핍에 의해 나타난다. OSA가 흔하지만 진행한 경우는 흉곽내 음압을 발생하지 못할 정도로 호흡관련근육 위약이 심해져서 수면다원검사에서는 마치 중추무호흡으로 오인할 수 있다.<sup>7</sup> 어린 소아(1-10세)에서는 OSA가 흔해 편도-아데노이드 절제술에 호전을 보이는 반면 10대 초반에서는 수면관련저환기가 흔해 NIV 사용이 추천된다.<sup>3</sup>

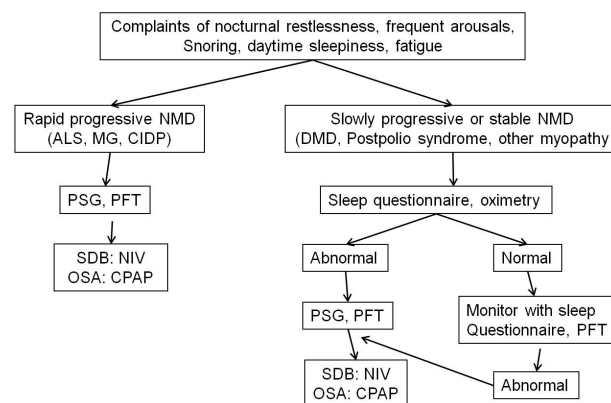
## 수면장애 평가

병력청취, 호흡기능검사, 수면다원검사가 필요하다(Figure).<sup>5</sup> 흔한 증상으로 수면 중 뒤척거림, 불안, 반복적인 각성, 코골이, 주간졸림, 기상 후 두통, 무기력을 호소한다. 하지만 이런 비특이적인 증상들이 질환이 진행하면서 서서히 발생하고 NMD 질환의 한 증상으로 여겨질 수 있기 때문에 무관심할 수 있으며 간과하는 경우가 많다. 수면일기, 다양한 수면 관련설문지, 삶의 질을 평가하는 설문지 등을 통해 수면장애를 선별 내지 정량화할 수 있다. 이런 설문지들의 내용이 NMD 환자들에게는 적당하지 않을 수 있기 때문에 일반 수면장애 환자들에게 적용하였을 때와는 다소 차이가 있을 수 있어 NMD 환자에게 적용할 수 있는 설문지 개발도 필요할 수 있다. 정기적인 호흡기능검사가 SDB를 예측할 수 없지만 바로 누운 자세에서 노력폐활량 감소 및 최대 호기 및 흡기

압은 호흡관련근육 힘을 측정하는데 사용한다. 노력폐활량 및 노력흡기량이 예측값의 40% 이하, PaCO<sub>2</sub>가 45 mmHg 이상인 경우 정확한 진단을 위해 수면다원검사를 시행한다. 야간 수면다원검사를 통해 동반된 수면장애 진단 및 장애 정도를 파악할 수 있으며 NIV 치료의 가이드라인을 제시할 수 있다. Oxymetry 자체만으로는 저환기 및 저산소증 정도를 과소평가할 수 있다.

## 수면장애 치료

NIV가 DMD, ALS, 소아마비증후군, MD, SMA, 기타 NMD에서 호흡관련근육 위약시 SDB 치료 목적으로 사용된다. 이는 NMD 환자들의 생존율을 높이고 삶의 질을 개선시키는 역할을 한다. NIV 적응 가이드라인은 다음과 같다. PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg, 연속 5분간 야간 산소포화도 <80%, 노력폐활량 <예측치 50%, 최대흡기압력 <60 cmH<sub>2</sub>O.<sup>6</sup> NMD 환자 및 제한폐질환 환자를 대상으로 NIV의 무작위 환자-대조군 연구에서 전반적인 건강 상태가 호전을 보였으며 ALS 환자에서도 마찬가지로 삶의 질 및 생존율이 증가하였다.<sup>16,17</sup> Modafinil이 MD 환자들의 주간졸림을 개선시켰는데 Maintenance of Wakefulness Test의 호전을 보였지만 Epworth Sleepiness Scale에서는 호전을 보이지 않았는데 이는 주관적인 설문내용이 MD 환자에게는 적합하지 않을 수 있다고 하였다.<sup>18</sup>



**Figure.** Approach to evaluation and management of sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disorders. ALS; amyotrophic lateral sclerosis, CIPD; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CPAP; continuous positive airway pressure, DMD; Duchenne muscular dystrophy, MG; myoasthenia gravis, NIV; noninvasive ventilation, NMD; neuromuscular disorders, OSA; obstructive sleep apnea, PSG; polysomnography, PFT; pulmonary function test, SDB; sleep-disordered breathing.

## 결론

NMD에 있어 호흡관련 근육의 위약으로 수면관련저환기로 인한 수면방해, 수면 중 산소포화도 감소, 수면호흡장애는 아주 흔하다. 하지만 실제 NMD 진료실에서는 환자 및 임상 의에게 관심이 부족한 현실이다. 좀더 환자에게 수면과 관련된 증상들에 대한 문진이 필요하며 때에 따라서 야간 수면 다원검사를 통한 정확한 진단과 장애 정도를 평가하여 적절한 치료의 기회를 갖는 것이 중요하다. 향후 보다 많은 체계화된 연구들(예를 들면, NMD 환자에게 적절한 NIV 치료 시기에 대한 기준)이 필요하지만, 현재까지 보고된 연구들에 의하면 NIV는 NMD 자체 진행을 늦출 수 있으며 생존을 및 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

## References

1. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173-1180.
2. Oztura I, Guilleminault C. Neuromuscular disorders and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:147-152.
3. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DG. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Health* 2005;41:500-503.
4. Laberge L, Begin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res* 2004;13:95-100.
5. Dhand UK, Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:402-408.
6. Perrin C, D'Ambrosio C, White A, Hill NS. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:117-130.
7. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve* 2004;29:5-27.
8. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CF, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006;67:140-142.
9. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-660.
10. Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Marti MJ, Santamaria J, et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003;26:287-290.
11. Santos C, Braghiroli A, Mazzini L, Pratesi R, Oliveira LV, Mora G. Sleep-related breathing disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:160-165.
12. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849-856.
13. Testa MB, Pavone M, Bertini E, Petrone A, Pagani M, Cutrera R. Sleep-disordered breathing in spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:666-670.
14. Yasuma F, Kuru S, Konagaya M. Dilated cardiomyopathy in Kugelberg-Welander disease: coexisting sleep disordered breathing and its treatment with continuous positive airway pressure. *Intern Med* 2004;43:951-954.
15. Dematteis M, Pepin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A, Levy P. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet* 2001;357:267-272.
16. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024.
17. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-147.
18. Laberge L, Gagnon C, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness rating scales in myotonic dystrophy: a study of reliability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1403-1405.