



정유진·신원철

경희대학교 의과대학 신경과학교실

REM Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disorders

Yu Jin Jung, Won Chul Shin, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by abnormal motor behaviors and loss of muscle atonia during REM sleep. RBD is strongly associated with neurodegenerative disorders, especially synucleinopathies such as Parkinson disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). Most patients with idiopathic RBD have neuropsychologic abnormalities and develop neurodegenerative diseases although their causal or temporal relationships are still unknown. This review will address the clinical implications of RBD as a biomarker of neurodegenerative diseases and increased awareness of this finding could lead to substantial advances in knowledge of mechanisms, diagnosis, and treatment of neurodegenerative disorders.

Key Words: REM sleep behavior disorder; Neurodegenerative disease; Synucleinopathy

서론

렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder, RBD)는 렘수면 동안 정상적으로 발생하는 골격근의 무긴장증(atonia)이 소실되어 꿈의 내용과 관련된 움직임이 나타나는 것을 특징으로 하는 사건수면(parasomnia) 중 하나이다.¹ 대개 중년 이후에 발생하게 되며, 임상적으로 다른 신경학적 질환이 동반되지 않은 상태에서 나타나는 특발성과 뇌졸중, 수면무호흡증이나 기면증과 같은 수면장애, 약물의 사용 혹은 중단 등으로 유발되는 이차성으로 분류할 수 있다.¹

RBD는 파킨슨병(Parkinson disease, PD), 루이소체치매(dementia with Lewy bodies, DLB), 다계통위축증(multiple system atrophy)을 포함한 시누클레인(synuclein) 연관 신경변성질환에서 흔히 동반되는 것으로 알려져 있다.² 특발성 RBD 환자들을 장기간 추적한 최근의 여러 연구에 의하

면, 특발성 RBD 환자의 약 50-90%에서 파킨슨병이 발병하는 것으로 보고하고 있으며, 파킨슨 증상이 없는 특발성 RBD환자에서 이미 도파민 운반체 영상을 통해 도파민성 신경세포 말단의 퇴행성 변화가 일어나고 있음이 확인된 바 있다.³ 이를 근거로 특발성 RBD를 PD의 운동증상이 발현하기 전의 비운동성 증상, 즉 전조증상으로 보려는 주장들이 각광받고 있지만, 상당수의 RBD 환자들이 평생 특발성 RBD만 있는 경우도 있고, 특발성 RBD 환자들이 항상 도파민 운반체 영상에서 이상소견이 발견되지는 않기 때문에, 현재까지도 PD의 전조증상이라는 주장에는 논란이 있는 실정이다.

본 종설에서는 RBD의 병태생리학적 기전과 RBD의 진단에 필수적인 수면다원검사의 정량적 분석을 통해 RBD의 양상을 비교 분석한 이전의 연구결과들을 간략히 검토해보고, 이를 토대로 하여 RBD의 임상적 의의 및 신경퇴행성질환과의 연관성에 대해 고찰해 보고자 한다.

본론

1. 렘수면행동장애의 병태생리학적 기전

렘수면은 콜린(cholinergic)과 모노아민(monoaminergic)

Won Chul Shin

Department of Neurology, College of Medicine, Kyung Hee University, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
TEL: +82-2-440-6166 FAX: +82-2-440-7262
E-mail: shinwc@khu.ac.kr

계 신경의 상호작용에 의해 조절된다. 렘수면 동안, 등쪽 뇌교에 위치한 laterodorsal tegmental(LDT)과 pedunculopontine(PPT) 신경은 위로는 아세틸콜린을 분비하여 시상을 흥분시키며 피질의 비동기화를 유발한다.⁴ LDT/PPT 신경의 아래쪽 경로는 ACH, glutamate를 분비하여 직접적으로 연수에 작용함으로써 glycine을 통해 근육의 긴장을 약화시키고⁵, 또한 연수는 청반(locus ceruleus)과 적색핵(red nucleus)에서 나오는 흥분성 신호를 약화시킴으로써 간접적으로도 렘수면 동안의 근긴장도 저하에 영향을 미친다.⁶

RBD의 주된 기전은 렘수면을 관장하는 이러한 뇌간 구조물들 간의 연결망의 변화로 설명되고 있다.⁷ 특발성 RBD 환자를 대상으로 확산텐서자기공명영상을 이용한 한 연구 결과에 의하면, 렘수면을 관장하는 주요 구조물인 LDT/PPT에서 diffusivity가 정상인에 비해 감소되어 있다고 하였다.⁸ 또한, 특발성 RBD가 PD의 전조증상이라는 주장은 뇌간 기능 이상으로 인해 RBD가 발생한다는 가설을 뒷받침하는 근거로 제시될 수 있다. Braak staging에 의하면, 루이소체로 대변되는 PD의 주된 병리는 뇌간의 제일 아래 부분인 연수에서부터 대뇌피질까지 올라가는 양상으로 진행된다.⁹ 이에 따르면, RBD의 발생에 관여하는 뇌교나 연수의 이상이 흑질(substantia nigra)의 이상보다 먼저 생기고, 이는 PD의 운동증상이 발현되기 이전에 이미 RBD가 나타날 수 있음을 의미한다. 즉, RBD가 PD의 선행증상이 될 수 있음을 설명 가능하다. 하지만, 모든 PD 환자에서 RBD가 선행하는 것이 아니며, RBD가 PD의 발병 후에 나타나기도 하고, 오랜 기간 동안 RBD가 나타나지 않는 PD환자도 상당수가 되기 때문에 이 가설을 전적으로 지지할 수는 없는 실정이다.

2. 수면다원검사의 정량적 분석을 통한 렘수면행동장애의 진단

RBD는 국제수면질환분류인 ICSD (International Classification of Sleep Disorder)-2 진단기준에 따라 수면 중 폭력적이고 위협한 행동이 보이고 꿈의 내용이 행위로 표현되는 것이 보호자에게 관찰되면서 수면다원검사 결과, 렘수면 동안 근전도에서 근긴장도가 증가될 때 진단할 수 있다. 하지만, RBD의 진단기준에서는 수면다원검사상 한 에포크(epoch)에서 차지하는 긴장성 움직임(tonic activity)과 위상성 움직임(phasic activity)의 기준에 대해서만 기술하고 있을 뿐 렘수면 무긴장소실(REM sleep without atonia, 이하 RWA)에 대한 정량적인 정보를 제시하지는 않고 있다.²

RBD진단을 위한 수면다원검사의 정량적 분석, 즉 RWA

를 관측하는 방법은 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 일반적으로 널리 이용되는 방법은 ICSD-2 진단기준에서 사용된 렘수면 동안의 근전도에서 긴장성 움직임(tonic activity)과 위상성 움직임(phasic activity)의 density를 측정하는 Manual method이다. 두번째 방법은 2008년 Ferri group에서 제시한 Computerization method로 렘수면 동안의 근전도 신호를 자동적으로 분석하는 프로그램을 이용하여 REM atonia index를 계산하는 방법이다.¹⁰ 이러한 분석법을 이용하여 PD와 관련되어 나타나는 RBD의 수면다원검사의 정량적 분석 대한 여러 연구가 진행되었다. 특발성 RBD환자를 대상으로 장기간 추적 관찰한 결과, 추후 PD로 진행한 환자들은 꾸준히 특발성 RBD로 남아 있는 군에 비해 baseline 수면다원검사에서의 근전도상의 긴장성 움직임(tonic activity)이 증가되어 있음이 보고된 바 있다.¹¹ 또한, PD환자들을 대상으로 수면다원검사를 시행하여 RBD군, RSWA군, 정상 근긴장도 군으로 분류하여 비교한 결과, 렘수면 동안의 근긴장도가 정상인 군에 비해 RBD, RWA군에서 파킨슨 운동증상의 진행이 더 빠른 것으로 보고되었다.¹² 이러한 연구결과들을 토대로 RBD 또는 RWA가 PD의 전조증상 또는 운동증상의 진행을 예측하는 인자라는 주장이 있으나, 현재까지 초기 단계의 PD를 대상으로 한 연구들은 드물 뿐 아니라, RWA의 기준을 포함한 방법에 차이가 있고, 일관성 있는 결과를 제시하지는 못하고 있다.¹³⁻¹⁵

3. 렘수면행동장애의 임상적의의 및 신경퇴행성질환과의 연관성

RBD는 PD, DLB, MSA와 같은 시누클레인 연관 신경퇴행성질환(synucleinopathy)에서 흔히 동반된다.² PD환자에서 30-50%, DLB나 MSA환자에서는 75% 이상에서 RBD가 나타난다고 보고되고 있으며, 한 autopsy 연구에 의하면 특발성 RBD환자의 94-98%에서 기저에 synucleinopathy가 발견되었다고 한다.¹⁶ 하지만, RBD가 반드시 synucleinopathy에만 동반되는 것은 아니며, 드물게 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy),¹⁷ 알츠하이머치매(Alzheimer's disease),¹⁸ 피질기저핵변성(corticobasal degeneration)¹⁹과 같은 타우 연관 신경퇴행성질환(tauopathy)에서도 보고되기도 한다. 앞서 언급했듯이 RBD가 이러한 신경퇴행성질환, 특히 synucleinopathy의 전조증상이라는 주장이 각광받고 있으나 아직까지 시간적 인과관계에 대해서 정확히 정의 내릴 수는 없는 상황이다.

RBD는 PD환자에서 환각이나 망상 등과 연관이 있으며

인지 장애를 예측할 수 있는 인자로 알려져 있고,^{20,21} PD에서의 RBD는 더 심한 자율신경장애, 환각, 인지 장애와 무운동성 경직성 아형과 같은 특정이형의 표지자일 수 있다고 보고되고 있다.²²⁻²⁵ 또한, 병리학적 연구결과에서는 RBD의 상태에 따라 DLB 발현이 다르다고 보고하였는데, RBD가 있는 환자에서 파킨슨 증후군과 환각이 조기에 나타나고 조기 사망 및 신경병리 상의 알츠하이머 변화가 적다고 보고된 바 있다.^{26,27} 그러나, 초기 단계의 PD 환자에서 인지 장애가 나타나는 경우는 매우 드물 뿐 아니라, 이 단계의 환자들에서 RBD의 유무에 따른 인지기능의 차이에 대한 연구는 더욱더 드물기 때문에 이 또한 논란이 있는 실정이다.

결론

아직 명확히 밝혀지지는 않았지만 RBD는 주로 뇌간의 기능이상에 의해 발생한다고 알려져 있다. RBD는 신경퇴행성질환, 특히 PD, DLB, MSA로 대표되는 synucleinopathy에 흔히 동반되며, 이러한 신경퇴행성질환의 운동증상이 발현되기 전 비운동증상, 즉 전조증상으로 나타나는 경우도 많다. 또한, 진단 당시 명확한 관련 질환이 없는 특발성 RBD라 할지라도 추후 신경퇴행성질환으로 진행되는 경우도 상당수이다. RBD가 synucleinopathy 등의 신경퇴행성질환과 높은 연관성을 보이고 있지만, 시간적 인과관계(temporal relationship)에 대해서는 추후 좀 더 많은 연구가 필요하며, 특히 RBD의 진단에 필수적인 수면다원검사상의 RWA를 정의하는 객관적인 기준이 확립되어야 할 필요가 있다.

References

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622-630.
3. Mossa EP, Niccoli Asabella A, Iuele F, Stabile Ianora AA, Giganti M, Rubini G. Striatal dopamine transporter levels in patients with REM sleep behavior disorder: assessment with 123I-FP-CIT SPECT. *Recenti progressi in medicina* 2012;103:500-504.
4. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined mi-

- croinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci* 2002;16:1959-1973.
5. Curtis DR, Hosli L, Johnston GA, Johnston IH. The hyperpolarization of spinal motoneurons by glycine and related aminoacids. *Exp Brain Res* 1968;5:235-258.
6. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Cessation of activity in red nucleus neurons during stimulation of the medial medulla in decerebrate rats. *J Physiol* 2002;545:997-1006.
7. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007 Nov;130(Pt 11):2770-2788.
8. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011;69:400-407.
9. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
10. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Vandi S, Montagna P, et al. A quantitative statistical analysis of the submentalis muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Journal of sleep research*. 2008;17:89-100.
11. Postuma RB, Gagnon JF, Rompre S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:239-244.
12. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, Poryazova R, Hauser S, Baumann CR. Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:460-462.
13. Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, Dellioux M, Derambure P, Defebvre L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson disease patients. *Sleep Med* 2013;14:1035-1037.
14. Diederich NJ, Rufra O, Pieri V, Hipp G, Vaillant M. Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1443-1446.
15. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep* 2014;37:431-438.
16. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* 2013;14:754-762.
17. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005;28:349-354.
18. Gagnon JF, Petit D, Fantini ML, et al. REM sleep behavior

- disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep* 2006;29:1321-1325.
19. Wetter TC, Brunner H, Collado-Seidel V, Trenkwalder C, Winkelmann J. Sleep and periodic limb movements in corticobasal degeneration. *Sleep Med* 2002;3:33-36.
 20. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-288.
 21. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:462-466.
 22. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
 23. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2008;23:1665-1672.
 24. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *JNNP* 2008;79:1117-1121.
 25. Onofrij M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J Neurol Sci* 2006;248:143-150.
 26. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-45.
 27. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, Parisi JE, Fujishiro H, Dickson DW, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2012;27:72-78.