



한 선 정

인암 뇌신경연구센터, 원광대학교 의과대학 산본병원 신경과

## Update for practical neurology: sleep

Sun-Jung Han, MD

Inam Neuroscience Research Center, Department of Neurology, Sanbon Hospital, Wonkwang University school of medicine

Sleep medicine is a rapidly developing medical field, and the prevalence of sleep disorders such as sleep-disordered breathing, insomnia, narcolepsy and restless legs syndrome is gradually increasing. Based on recently published studies, this review will provide recent advances in sleep and sleep disorders.

**Key Words:** sleep, obstructive sleep apnea, insomnia, narcolepsy, restless legs syndrome

### 서론

수면의학은 빠르게 발전하는 의학 분야로, 현대인들에게 폐쇄성 수면 무호흡증, 불면증, 기면병, 사건수면과 일주기 리듬 수면장애 등의 수면질환의 유병률은 점차 증가되고 있으며 이에 대한 관심도 증가하고 있다. 본 글에서는 최근에 발표된 주요 연구결과를 바탕으로 수면장애의 최신 지견에 대해 알아보고자 한다.

### 본론

#### 1. 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)

OSA는 상부기도 폐쇄의 장애로 인해 수면 중 코골이와 무호흡 증상이 생기고 이로 인해 수면의 질이 떨어지고 주간 졸림증이 생기는 질환으로, 일반적으로 수면다원검사(polysomnogram, PSG)를 통해 진단되고 지속적 양압기(CPAP)로 치료하게 된다. 최근의 연구에서는 이 질환의 복

합성, 기도 폐쇄에 기여하는 기전의 이질성 및 비 CPAP 치료법에 대한 다양한 반응을 인식하게 되어 폐쇄성 수면 무호흡증에 대한 보다 세분화된 견해가 나타나게 되었다.

OSA는 높은 유병률을 보이고 이는 성별에 따라 다르게 나타나는데 남성에서 유병률이 더 높다.<sup>1</sup> 미국에서 OSA를 진단 받은 1,704,905 명의 환자와 연령, 성별, 주거 상태에 맞는 1,704,417 명의 대조군의 동반질환의 유병률(OR (95% CI))을 비교하였을 때, OSA 환자에서 2 형 당뇨병 [2.29 (2.28-2.31)], 부정맥 [3.26 (3.20-3.32)], 허혈성 심장 질환 [2.54 (2.51-2.56)], 뇌졸중 [3.51 (3.42-3.60)], 고혈압 [2.14 (2.13-2.15)], 우울증 [4.99 (4.91-5.07)] 및 울혈성 심부전 [4.30 (4.21-4.39)]의 유병률이 증가하였다.<sup>2</sup>

OSA는 수면다원검사를 통해 진단되는데, 진단적 지표에 대해서도 지속적으로 논의되어 왔다. 한 연구에서 현재 사용되는 제3판 국제수면장애분류(ICSD-3)의 정의에 따라 OSA를 진단하게 되면 OSA의 유병률이 비현실적으로 높게 나타난다고 주장하였다.<sup>3</sup> 이는 정상 수면 무호흡-저호흡 지수(Apnea-hypopnea index, AHI)의 기준이 시간당 5회 미만으로 낮고, 수면 무호흡증으로 인한 증상이 아닐 수도 있는 피로감, 불면증, 고혈압과 같은 동반증상의 비율이 매우 높은 것과 관련이 있을 것으로 주장하였다.<sup>4</sup>

2,121명의 환자를 수면다원검사를 시행하여 2013년 AASM의 기준을 적용하였을 때는 AHI  $\geq 15$ /hr 인 중등도-

Sun Jung Han, MD.

Department of Neurology, Sanbon Hospital, Wonkwang University School of Medicine,

1142, Sanbon-Dong, Gunpo - si, Gyeonggi - do, Korea.

Tel: +82-31-390-2991, Fax: +82-31-390-2414,

E-mail: sunjung516@hanmail.net

중증 OSA 환자의 비율이 여성에서 23.4%, 남성에서 49.7%를 보였다.<sup>5</sup> 그러나 2016년에 같은 코호트에서 ICSD-3의 기준인  $AHI \geq 15/hr$  또는  $AHI \geq 5/hr$  이면서 OSA의 1개 이상의 증상이 있거나 심혈관계와 대사성 동반 질환이 있는 경우로 정의하면 OSA의 유병률이 남성에서 74.7%, 여성에서 52.1%로 증가하게 된다.<sup>4,6</sup> 저자들은 전향적 및 대규모 코호트 연구를 추가적으로 시행하여 OSA의 보다 나은 정의를 찾아야한다고 제안하였다.

OSA와 심혈관계 질환과 대사성 질환 사이의 연관성은 이미 잘 알려져 있다.<sup>7,9</sup> 그러나 이들이 연관되는 기전은 아직 명확하지 않은데, 전신 염증과 내피의 기능장애가 심혈관계 합병증의 발병에 주요 역할을 할 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 그러나 이것이 간헐적인 저산소증 때문인지, 비만이나 다른 상호 작용 인자의 교란 효과 때문인지는 분명하지 않다.<sup>11</sup> 혈액 생체 표지자 또는 다른 심혈관계 위험 인자에 대한 CPAP의 효과는 다양하게 나타났으며<sup>12-14</sup> 종종 부정적인 결과를 보였다.<sup>14,15</sup> 최근 여러 건의 무작위 임상 시험에서도 심혈관 질환이나 사망률에 대한 CPAP의 이점을 보여주지 못했다.<sup>16,17</sup> 이는 CPAP의 효과가 없는 것인지, CPAP을 충분히 사용하지 않아 실패한 것인지 확실하지 않다.<sup>18</sup>

## 2. 불면증 (Insomnia)

153건의 연구에 대한 최근의 메타분석 결과에서 6시간 미만의 짧은 수면은 사망률의 증가와 선형적으로 관련되어 있었다[relative risk (RR) 1.12; 95% CI: 1.08-1.16,  $P < 0.005$ ]. 짧은 수면은 당뇨병(RR 1.37; 95% CI: 1.22-1.53,  $P < 0.005$ ), 고혈압(RR 1.17; 95% CI: 1.09-1.26,  $P < 0.005$ ), 심혈관질환(RR 1.16; 95% CI: 1.10-1.23,  $P < 0.005$ ), 관상동맥질환(RR 1.26; 95% CI: 1.15-1.37,  $P < 0.005$ ), 비만(RR 1.38; 95% CI: 1.25-1.53,  $P < 0.005$ )과도 연관이 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>19</sup> 36건의 연구를 메타분석한 결과에서는 당뇨병의 위험의 증가가 수면장애와 관련되어 있다고 기술하였다. 수면시간이 5시간 이하인 군에서는 RR 1.48, 95% CI: 1.25-1.76, 6시간인 군에서는 RR 1.18, 95% CI: 1.10-1.26, 9시간 이상인 군에서는 RR 1.36, 95% CI: 1.12-1.65로 나타났다. 수면의 질이 좋지 않은 군, OSA와 교대근무자에서도 당뇨병과 연관성이 있었다(RR 1.40; 95% CI: 1.21-1.63).<sup>20</sup>

내인성 멜라토닌은 빛에 의해 생성이 억제되기 때문에 야간에 합성되고 분비되는 물질로 각성을 감소시키고 수면을 촉진하는 역할을 한다.<sup>21</sup> 이전의 연구에서 외인성 멜라

토닌은 수면장애를 가진 환자들에서 수면의 질과 수면 잠복기에 유익한 효과를 보여왔다.<sup>22</sup>

일차 수면 장애에서 외인성 멜라토닌 치료 효과를 연구하기 위해 12 개의 무작위 통제 연구에 대한 메타 분석을 실시하였다. 이 메타 분석의 결과는 위약과 비교해 멜라토닌이 일차 불면증에서 지연된 수면 시작(sleep onset)을 감소시키고 (총 평균 차이 = -5.05 분, 95 % CI : -8.51-1.59,  $P = 0.002$ ) 지연성 수면위상 증후군을 감소시킨다는 것을 입증하였다(총 평균 차이 = -22.05 분, 95 % CI : -32.02에서 -12.09,  $P < 0.0001$ ).<sup>23</sup> 이러한 발견은 이전의 메타 분석의 결과를 입증하는 것이다.<sup>24</sup> 현재, 외인성 멜라토닌 치료의 장기적인 효과와 효능을 조사한 연구는 거의 없는 실정이며, 따라서 더 많은 연구가 필요하다.

## 3. 기면병과 탈력발작 (Narcolepsy and cataplexy)

중추 신경계 진정제인 Sodium oxybate 는 GABA-B 수용체를 통해 그 효과를 나타낸다고 여겨진다. 현재 유럽 의약품청(European Medicines Agency)과 미국 식약청 (Food and Drug Administration)의 승인을 받아 기면병에서 과도한 주간졸림증과 탈력발작의 치료제로 사용되고 있다.<sup>25,26</sup>

영국의 3차 수면센터를 방문한 탈력발작을 동반한 기면병 환자 90명(42.2 % 남성, 평균  $42.5 \pm 14.9$  세, BMI  $30.1 \pm 7.8$  kg / m<sup>2</sup>, ESS 기준  $18.9 \pm 3.4$ , cataplexy events/week baseline  $26.2 \pm 22.7$ )을 대상으로 한 후향적 단일 센터의 임상 실험을 통해 sodium oxybate 의 효과를 조사하였다. 참가자들은 총 3,116 명의 환자로 평균 35.5 개월 동안 sodium oxybate를 사용하였고, ESS와 탈력발작의 빈도가 유의하게 감소 하였다( $\Delta$ ESS = -4.3 $\pm$ 4.4 to a final ESS of 14.5 $\pm$ 5.1;  $P < 0.0001$ ;  $\Delta$ cataplexy = -21.8 $\pm$ 18.5 events/week to a final number of events/week of 4.4 $\pm$ 10.8;  $P < 0.0001$ ).<sup>27</sup>

저자들은 sodium oxybate 가 기면병과 탈력발작의 환자들에게 우수한 임상 효능과 안전성을 제공한다고 결론지었고 이는 이전 연구와 일치하는 결과이다.<sup>28</sup> 그러나 영국에서의 이 약제의 처방에 대한 엄격한 규제는 연구된 코호트가 기면발작과 탈력발작의 중증도가 높은 환자를 대표 할 가능성이 있음을 의미한다.

## 4. 하지불안증후군 (restless leg syndrome, RLS)

Willis-Ekbom disease 이라고도 불리는 하지불안증후군은 주로 하지의 통제할 수 없는 움직임을 나타내는 질환으

로 주로 야간에, 휴식 중에 나타나고 야간의 감각 이상과 관련되어 있다. 하지불안증후군의 병태생리는 아직 완전히 밝혀지지는 않았다. 철분 상태에 영향을 미치는 질병은 잠재적으로 하지불안증후군의 발병에 기여할 수 있다.<sup>29</sup>

낮은 철분 수치를 보였지만 빈혈은 아니었던 하지불안증후군 환자의 치료제로 정맥 내 철분(ferric carboxymaltose, FCM)과 위약(PI)을 1 회 1,000 mg 투여하여 약제의 효능 및 내약성을 비교하였다. FCM은 1 일에 15 ± 2 분 동안 투여되었다. 이는 전향적, 이중 맹검, 위약 대조 다기관 연구로 12주간 추적 관찰하였다. 총 110 명의 환자(54.1 ± 15.8 세, 82 % 여성)로 FCM 군에 59 명, 위약군에서 51 명이였다. 두 그룹은 연령과 성별 (FCM : 53.0 ± 15.7 세, 여성 81 %, PI: 55.5 ± 15.9 세, 여성 82 %), 철분 상태 (serum ferritin, FCM : 41.93 ± 34.55 µg / L, PI : 48.85 ± 45.95 µg / L, transferrin saturation, FCM : 18.49 % ± 7.88 %, PI : 21.14 % ± 9.19 %), 기초 IRLS score (FCM : 25.9 ± 5.65 점, PI : 26.0 ± 5.78 점)에서 모두 유사하였다.<sup>30</sup> FCM 투여군은 4 주차에는 위약 투여군에 비해 IRLS score 에서 유의미한 호전이 관찰되지 않았지만(difference (95% CI), -2.5 (-5.93 to 1.02), P=0.163], 12주차에는 유의미한 차이가 관찰되었다[-4.66 (-8.59 to -0.73), P=0.021]. Serum ferritin과 transferrin saturation 레벨은 FCM 투여군에서 대조군에 비해 의미있게 높았다(P<0.001).<sup>30</sup>

하지불안증후군의 치료에 대한 부분은 추가적인 연구가 필요한 중요 분야로 남아있다. Opioid 는 선택적 환자 그룹에서 효과적일 수 있고,<sup>31</sup> 도파민 작용제 및 α2δ 칼슘 채널 리간드의 경우 초기 치료에 유익한 효과를 나타내지만 장기 사용할 경우 효과가 약해지고 심지어는 증상을 악화시키기도 한다.<sup>32</sup> 비록 인과 관계가 확실하지는 않지만, 최근 연구는 하지불안증후군의 철분 보충 치료를 지지하고 있다.

2016년에 International RLS Study Group (IRLSSG), European RLS Study Group (EURLSSG) 과 RLS Foundation 은 현재의 문헌을 조사하여 RLS augmentation 의 치료와 예방에 대한 가이드라인을 제시하였다. Augmentation을 최소화하기 위해서는 I) RLS의 초기 치료로 α2δ 리간드를 고려해야 하고, (II) 도파민계 약물을 사용할 경우 가능한 최소한의 용량에서 시작해야 하며 권장 용량을 초과하지 않아야 한다. (III) 철분 부족 환자의 경우, augmentation 을 악화시키는 요인이 될 수 있으므로 철분 보충을 시행하여야 한다. (IV) 매일 도파민 치료는 증상이 삶의 질에 심각한 영

향을 줄 정도로 중증인 경우에만 고려되어야 한다.<sup>33</sup>

## 결론

현대인들에게 수면의 중요성이 강조되고 관심도 증가되어 수면의학은 빠르게 발전하는 분야이지만, 현재까지도 수면질환에 대해 명확히 알려지지 않은 것들이 많은 실정이다.

OSA 가 심혈관계 질환이나 대사성 질환의 독립적 위험 인자인지에 대한 근거도 부족하며, CPAP 의 치료 효과도 입증하지 못 하였다. 기면병이나 하지불안증후군의 병태생리도 아직까지 확실히 밝혀지지 않아 발병기전과 치료법에 대해 추가적인 연구가 필요하다. 앞으로 수면질환에 대한 새로운 연구 결과와 함께 보다 효과적인 치료 지침이 제시되어 진료에 도움을 줄 것으로 믿는다.

## References

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
2. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J* 2016;47:1162-9.
3. American Academy of Sleep M. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). AASM Resource Library 2014.
4. Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *Lancet Respir Med* 2016;4:e5-6.
5. 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.
6. Sateia MJ. International classification of sleep disorders: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387-94.
7. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
8. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 218-25.
9. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17: 223-36.
10. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers

- in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2013;9: 1003-12.
11. Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: what's the bottom line? *Respirology* 2017; 22: 420-9
  12. Chen LD, Lin L, Lin XJ, Ou YW, Wu Z, Ye YM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0184293.
  13. Thunstrom E, Glantz H, Yucel-Lindberg T, Lindberg K, Saygin M, Peker Y. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and non-sleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep* 2017; 40: zsx157.
  14. Turnbull CD, Rossi VA, Santer P, Schwarz EI, Stradling JR, Petousi N, et al. Effect of OSA on hypoxic and inflammatory markers during CPAP withdrawal: further evidence from three randomized control trials. *Respirology* 2017; 22: 793-9.
  15. Ng SS, Liu EK, Ma RC, Chan TO, To KW, Chan KK, et al. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2017; 22:786-92.
  16. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 919-31
  17. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 156-66.
  18. Ioachimescu OC, Anthony J Jr, Constantin T, Ciavatta MM, McCarver K, Sweeney ME. VAMONOS (Veterans Affairs' Metabolism, Obstructed and Non-Obstructed Sleep) Study: effects of CPAP therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13: 455-66.
  19. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *Sleep Med* 2017;32:246-56.
  20. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:11-24.
  21. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25-39.
  22. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-93.
  23. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017;34:10-22.
  24. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One* 2013;8:e63773.
  25. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-48.
  26. Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF; American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007;30:1712.
  27. Drakatos P, Lykouras D, D'Ancona G, Higgins S, Gildeh N, Macavei R, et al. Safety and efficacy of long-term use of sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy in routine clinical practice. *Sleep Med* 2017;35:80-4.
  28. Black J, Swick T, Bogan R, Lai C, Carter LP. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep Med* 2016;24:57-62.
  29. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86: 1336-43.
  30. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A, et al. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord* 2017;32:1478-82.
  31. Mackie SE, Winkelmann JW. Therapeutic Utility of Opioids for Restless Legs Syndrome. *Drugs* 2017;77:1337-44.
  32. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:1280-5.
  33. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1-11.