대한신경과학회 춘계학술대회:58~64, 2001 ISSN 1225-7044

기면증 및 렘수면 행동장애

이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 신경과학교실

이 향 운

Ⅰ. 기면증(narcolepsy)

1. 서 론

기면증은 주간의 과다한 졸리움과 갑작스러운 수면발작 및 탈력발작, 수면마비, 입면환각, 야간수면장애와 같은 증상으로 특징지어지는 신경과적 질환으로 1880년 Gelineau가 처음 기술하였다. 기면증은 REM 수면이 밤 동안의 정상적인 수면주기 내에 한정되지 않고 각성 시에 갑자기 침투하는 현상이 반복되는 REM 수면장애의 일종이다.

기면증의 유병률은 0.02% 0.16%로 다양한데 연구자와 대상에 따라 다르다. 대개는 젊은 나이에 발병하며 가장 호발하는 연령은 10 30세 사이이다. 70 80%의 경우 25세 이전에 발병하며, 50대 이후에도 5% 정도에서 발생한다. 남녀간의 발생빈도에는 차이가 없으나, 유전적-가족적 경향이 있어 환자의 1/3에서 가족력이 있으며, 탈력발작이 있는 기면증 환자의 일차 친족의 발병 위험도는 1~2%로 일반인구의 10~40배 정도 높으며 주간졸리움증의 위험도는 4~5%로 일반인과 별 차이가 없다.[1]

기면증은 작업능력의 상실 또는 사고의 위험성을 증가시키기 때문에 반드시 치료해야 하는데, 평생 치료를 요할 수도 있기 때문에 정확한 진단을 내리는 것이 중요하며 따라서 반드시 수면장애 전문가에 의해 평가되어야 한다.

2. 임상 증상

1) 낮 동안의 과도한 졸리움증 (excessive daytime sleepiness, EDS)

EDS는 기면증의 가장 흔한 증상으로 대부분의 환자들은 하루종일 졸리움을 호소하며 무력감을 느끼게 된다. EDS의 가장 흔한 원인은 수면무호흡증과 기면증으로, 빈도상으로는 수면무호흡증이 더 흔하므로 수면다원검사 없이 주간졸리움증 만으로 기면증을 의심하는 것은 옳지 않다.

이 증상은 탈력발작이 나타나기 수년 전부터 나타나는데, 초기에는 수업 중, 식사 후, 차를 타고 가는 도중, 따뜻한 곳에 앉아 있거나 과도하게 피로할 때 등 졸리기 쉬운 상황에서 수면에 빠지게 되나, 시간이 지남에 따라 서 있거나 대화하는 중 혹은 고통스럽고 자극적인 상황에서도 졸게 되어 운전하거나 일하는 동안 사고를 일으킬 수도 있다.

낮잠의 빈도는 일반적으로 하루에 1 8회 정도이나 매우 다양하며 하루 종일 졸리는 상태에서 낮은 각성상태를 유지하거나 매우 짧은 미세수면들이 빈번히 발생한다. 대부분의 경우 환자가 사전에 느낄 수 있어 스스로 안전한 장소에 옮겨갈 수가 있고 10 30분간의 수면 후에 각성이 항진되고 재충전된 기분으로 깨어나지만, 경고도 없이 갑자기 수면에 빠질 수도 있으므로 주의해야 한다.

2) 탈력발작(cataplexy)

기면증에서만 나타나는 특이한 증상으로 환자의 50 70%에서 나타난다. 이는 갑작스럽게 부분적으로 혹은 전체적으로 운동근육의 긴장을 잃어버리는 것으로 웃는다거나 운다거나 갑자기 힘을 쓰거나 화를 내거나 성적으로 흥분하거나 하는 일시적인 정서적, 신체적 사건에 뒤따라 발생한다. 한정된 근육에서만 근긴장이 약화되었을 때는 알아차리기 어려운데 머리를 가볍게 숙이거나 얼굴 근육 일부만이 쳐지기도 하고 턱이 쳐지면서 입을 벌리거나 말하는 것이 어둔해지거나 무릎이 구부려지거나 쥐고 있는 물건을 놓친다거나 하는 일이 발생한다. 전신에서 갑작스러운 마비가 발생하면 쓰러져서 땅바닥에 눕게 되는데 일반적으로는 수초 이상 지속되지는 않으나, 드물게 수 십분 또는 한시간 이상 지속되는 탈력발작 지속상태(status catalepticus)를 보일 수도 있다.

빈도는 수년에 한번 나타나는 정도에서 하루에도 15 20회씩 나타날 수 있다. EDS가 나타나고 수년 후 가장 잘 발생하는데 10 20%의 환자에서는 시간이 경과함에 따라 증상이 호전되나, 많은 경우 간간이 증상을 보이는 상태가 지속된다.

3) 입면환각(hypnagogic hallucination)

기면증 환자의 30%에서 발생한다. 선명하고, 두렵거나 위협적인 환각으로 일반적으로 환시가 많으며, 환청도 드물지 않다. 때때로 공간에 대한 지남력이 상실되기도 한다. 대부분 잠에 들 때 나타나며, 각성 시 환각은 이보다 드문 편이다. 증상은 수분간 지속되고 종종 수면마비가 동반된다. 정상인에서도 수면박탈 후에 경험할 수 있다.

4) 수면마비(sleep paralysis)

기면증 환자의 25%에서 발생한다. 전형적으로는 일주일

* Address for correspondence
Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Ewha Womans University
Mok-dong 911-1, Yangchon-gu, Seoul, 158-050, Korea
Tel : +82-2-650-5045 Fax : +82-2-650-5161
E-mail : lhwoon@medikorea.net

에 1 2회 정도 발생하며, 잠들기 전 깨어 있을 때나 잠에서 깨어날 때 발생한다. 호흡근과 눈근육을 제외하고는 전부 마비가 와서 의식이 깨어있는 상태에서도 몸을 전혀 움직일 수 없고 말을 못하거나 심지어는 숨도 크게 쉴 수 없는 상태가 되어 당황하거나 불쾌할 수 있다. 흔히 가위눌렸다고 표현하는 현상이다. 10분 이상 지속되는 경우는 드물며 소음이나 외적 자극에 의하여 혹은 환자가 잠에 빠져들므로 해서 저절로 해소된다.

5) 야간수면장애

야간수면 중 빈번하게 깨어나면서 깊은 잠을 못 이루는 것으로 기면증 환자의 50% 이상에서 나타난다. 환자들은 빨리 잠들게 되지만 중간에 자주 깨며, 야간 간대성 근경련과 수면무호흡증의 발생률이 매우 높다.

6) 자동행동(automatic behavior)

기억착오, 반복적인 무의미한 말이나 행동을 하거나 전후 맥락이 통하지 않는 글을 쓰곤 하는 것으로 기면증 환자의 20 40%에서 발생한다.

7) 수면만취(sleep drunkenness)

약 10%의 환자에서 발생하며, 아침에 깨어나서 30 60분 동안 의식의 혼탁과 혼란을 보이는 것을 말한다.

3. 원인 기전

1) 신경화학적 기전

(1) 아드레날린계(adrenergic system)

개의 기면증 모델을 이용한 연구 결과 아드레날린성 투사가 세로토닌성 신경전달보다 렘수면 무긴장증과 탈력발작에 더 중요할 것이라는 연구결과가 보고된 바 있다. 개의 탈력발작 동안 locus ceruleus의 발화율이 감소되는 것과 아드레날린성 흡수 억제제는 렘수면 조절에 관여하는 아드레날린성 투사 부위의 활동을 증가시켜 탈력발작에 효과를 보이나 세로토닌성 흡수 억제제는 별로 효과가 없는 것이 입증되었다.

(2) 도파민계(dopaminergic system)

도파민이 많이 분포되어 있는 tegmentum과 substantia nigra 부위에 도파민성 자가 수용체 효현제를 투여했을 때 탈력발작과 졸리움을 증진시키나 길항제는 오히려 흥분작용을 가지고 있다. Mesolimbic system과 nigrostriatal area의 자가수용체의 자극으로 도파민 활동이 억제될 경우에 탈력발작이 강화되고 렘수면의 증가, 주간졸리움이 증가하게 된다.

(3) 콜린계(cholinergic system)

콜린계는 렘수면 동안 활성화되는데 개의 기면증에서 뇌간의 reticular activating system에 아세틸콜린 가수분해효소 억제제인 physostigmine이 작용할 때 탈력발작을 증가시키고 항콜린성 약물은 이러한 증상을 감소시킨다. 또한 preoptic hypothalamus의 앞부분에 있는 basal forebrain에서 cholinergic hypersensitivity가 나타나며 동물에서 이 부위를 자극하면 탈력발작과 렘수면 이상을 유도한다. 그러나 사람의 기면증에서 콜린성 제제의 효과는 매우 실망적으로 치료에 이용되지는 않고 있다.

2) 유전적 소인, HLA typing

기면증이 human leukocyte antigen (HLA) DR2와 관련이 있다는 것은 1983년 일본에서 처음으로 보고되었다. 이후 곧 유럽과 북미지역에서 탈력발작을 갖고 있는 기면증 환자의 90~100%에서 HLA DR2 아형을 가지고 있다는 사실이 확인되었다. DR 부위에서 DR2는 혈청학적 형별법에 의해 DR15와 DR16, 두개의 아형으로 나뉘어진다. DR2 기면증 환자에서 분리되는 것은 DR15이다. DR15의 아형은 DNA sequencing과 oligotyping을 이용하여 DRB1 부위에서 더 발견되었다. DNA 부위에서 관찰되는 DR15 아형은 DRB1*1501에서 DRB1*1506까지 발견되는데 백인과 일본인 환자에서는 주로 DRB1*1501이, 아프리카계 미국흑인에서는 DRB1*1503이 주로 관찰된다(Fig. 1).

DRB1의 중앙부 85kb 지점에 위치한 DQ는 또 다른 HLA 항원으로 혈청학적으로 모든 환자들은 DQ1이 있다는 사실이 밝혀졌다. DQ분자를 encoding하는 DQA1과 DQB1이 다양하므로 생물학적으로 활동적인 DQ항원을 구별해내기 위해서는 DQA1과 DQB1 모두를 typing하는 것이 필요하다. DQ1은 DQ5와 DQ6로 분리되는데 모든 환자들은 DQ6를 가지고 있었다. DQ6의 분자 아형은 DQB1 부위에서 DQB1*0601에서 DQB1*0612까지 발견되는데 환자에서 나타나는 아형은 DQB1*0602이다.[2]

미국흑인에서는 DR2가 음성인 반면 DQB1*0602가 양성이므로 여러 종족을 막론하고 기면증의 가장 좋은 지표는 DQB1*0602라고 알려져 있다. 모든 기면증에 민감한 DR-DQ haplotype이 분리되었는데 DQA1*0102와 DQB1*0602가 함께 공존하는 heterodimer가 질병 발생을 위해 필요하다고 하며 현재까지는 기면증을 나타나게 하는 가장 강력한 유전인자로 알려져 있다. 한편 DQB1*

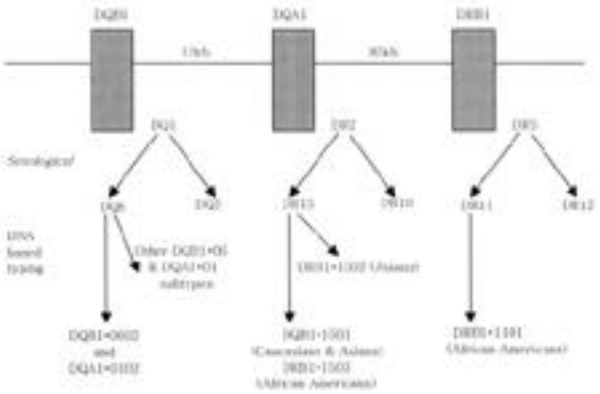

Figure 1. HLA DR과 HLA DQ 대립유전자(설명은본문참조).

Table 1. Essential features and diagnostic criteria for narcolepsy.[A]

Essential Features

Narcolepsy is a disorder of unknown etiology that is characterized by excessive sleepiness that typically is associated with cataplexy and other REM sleep phenomena such as sleep paralysis and hypnagogic hallucinations.

Diagnostic Criteria

A. The patient has a complaint if excessive sleepiness or sudden muscle weakness
B. Recurrent daytime naps or lapses into sleep occur almost daily for at least 3 months
C. Sudden bilateral loss of postural muscle tone occurs in association with intense emotion (cataplexy)
D. Associated features include:
   1. Sleep paralysis
   2. Hypnagogic hallucinations
   3. Automatic behavior
   4. Disrupted major sleep episode
E. Polysomnography demonstrates one or more of the following
   1. Sleep latency less than 10 minutes
   2. REM sleep latency less than 20 minutes and
   3. A MSLT that demonstrates a mean sleep latency of less than 5 minutes
   4. Two or more sleep-onset REM periods
F. HLA typing demonstrates DQB1*0602 or DR2 positively
G. No medical or mental disorder account for the symptoms
H. Other sleep disorders (e.g., periodic limb movement disorder or central sleep apnea syndrome) may be present but are not the primary cause of the symptoms.

Minimal Criteria : B plus C, or A plus D plus E plus G

A: reproduced from ICSD-R(1997)[3]

0602가 양성이면 항상 DQA1*0102가 양성으로 나타나지만, DQA1*0102 단독으로는 기면증이 유발되지 않고 DQB1*0602 단독 양성은 대조군에서는 나타나지만 기면증 환자에서는 나타나지 않는다.

임상에서 HLA typing의 유용성은 제한되어 있는 것이 사실인데, 다음과 같은 몇가지 이유를 들 수 있다. 첫째 HLA의 연관성이 아주 분명한 탈력발작이 있는 기면증 환자들에서만 90% 이상으로 매우 높고 탈력발작이 없거나 의심스러운 환자에서는 40~60%에서 양성이지만 나머지 많은 경우 음성이다. 둘째, 많은 수의 대조군에서 HLA-DQB1*0602 지표가 양성으로 나타날 수 있고 마지막으로 드물지만 탈력발작이 분명한 환자에서도 음성으로 나타난 보고가 있기 때문이다. 이러한 제한점에도 불구하고 HLA typing은 특히 임상적으로 진단이 어려운 탈력발작이 불분명한 기면증 환자에서 매우 유용한 지표가 될 수 있으며, 단순히 HLA DR5나 DQ6 양성 여부보다는 HLA DQ high resolution typing으로 특히 DQB1*0602 homozygote라면 진단이 더욱 가능하다.

4. 진 단

임상양상, 야간 수면다원검사 및 HLA 유전자 검사가 중요한데 세가지 중 어느 것도 기면증에만 특이한 것은 없으므로 주의를 요한다.

1930년대 Daniels는 기면증의 특징적인 4대 증상으로 주간의 과도한 졸리움증, 탈력발작, 수면마비 및 입면환각을 강조하였으며, 최근에는 야간수면장애를 합쳐 5대 증상으로 언급되기도 한다. 그러나 이러한 증상이 모두 나타나는 경우는 10 25%에 불과하며 한 가족 내에서도 서로 다른 양상으로 나타난다. 현재 기면증의 진단기준에는 주간 졸리움증과 탄력발작이 필수적인 증상으로 제시되고 있다. 1997년 개정된 ICSD(international classification of sleep disorders)에 나타난 기면증의 진단기준은 Table 1에 제시하였다.[3,4]

1) 수면다원검사(polysomnography, PSG)

PSG는 하루 밤의 표준화된 기록과 바로 다음날 낮 동안 2시간 간격으로 4 5회 시행하는 다중수면잠복검사(multiple sleep latency test, MSLT)로 구성된다. 야간의 PSG 소견은 보통 10분 이하의 짧은 수면잠복기, 수면 시작 후 20분 이내에 REM수면이 출현하는 SOREM(sleep onset REM period), 동반되는 입면환각이나 수면마비, 제1단계 수면의 증가, 수면구조의 분열 등을 보인다. MSLT에서는 전형적으로 평균 5분 이하의 수면잠복기 및 2회 이상의 SOREM의 출현을 보인다.

그러나 이러한 소견은 기면증에만 특이하지는 않다. 예를 들어 SOREM은 기면증 이외에 수면무호흡증, 주기적 사지운동장애, 지연성 수면주기 증후군, 상기도저항 증후군 등에서도 나타날 수 있다. MSLT 소견이 기면증을 확진하는 검사소견으로 제시되기도 하지만 이 경우도 절대적인 기준은 아님을 명심해야 한다. 예컨대 주간졸리움증이 심한 환자가 수면무호흡증이 의심되면 MSLT상 2회 이상의 SOREM이 관찰되어도 기면증으로 간주해서는 안되며, 일부 기면증에서도 MSLT상 SOREM이 자주 발생하지 않거나 MSLT 시행 시점에 따라 SOREM의 출현이 다양할 수 있으므로 임상적으로 강하게 의심되는 경우에는 MSLT의 추적시행이 제안되기도 한다.[5]

2) HLA 검사소견 및 가족력 조사

임상적으로 기면증이 의심되면 HLA검사를 하는 것이 일반적으로 HLA DR2와 DQ1의 아형인 DR15과 DQ6가 관련이 있다고 알려져 있으나 그 의의는 아직 제한적이다. 일본에서는 DR2와 DQw1이 100% 양성이었지만, 일반인에서도 각각 33.5%와 68.7%가 양성이었다. 기면증 환자 및 일반인에서 HLA DR2와 DQw1의 양성률은 인종에 따라 차이가 심하다. 모든 인종에서 기면증에 가장 특이하다고 알려진 HLA DQw1의 DQB1*0602 아형은 양성률이 90% 이상으로 극히 높지만, 일반인에서도 10 35%의 양

성률을 보인다. 따라서 HLA DR2(즉 DR15) 및 DQB1*0602 항원이 양성이라고 해서 바로 기면증을 의미하지는 않는다. 대신에 이들 항원이 양성이면 기면증이거나 음성이면 기면증이 아닐 가능성이 높다는 것을 의미한다. 따라서 HLA검사는 적어도 기면증의 진단 및 기면증 환자 가족에서 기면증의 위험도가 높은 사람을 미리 발견하는데 보조적인 검사로 활용할 수 있다.

5. 감별 진단

1) 이차성 기면증(symptomatic narcolepsies)

기면증이 보고된 신경학적 질병들로는 뇌종양, 다발성 경화증, 뇌막염후의 상태, 뇌혈관성 장애, 시상하부 증후군, 두부외상, 퇴행성 신경질환 등이다.

2) 수면무호흡증

심한 수면무호흡증의 경우 주간과다졸리움증이 기면증과 유사할 수 있다. 임상양상에서 코골이, 수면 중 호흡정지, 회복감을 느끼지 못하는 주간의 과다수면, 탈력발작이 없는 점 등에서 기면증과 감별이 가능하며 PSG상 확인할 수 있다. 그러나 수면무호흡증이 기면증을 동반하는 경우가 드물지 않다. 따라서 기면증의 명백한 병력이 있으면서 PSG 검사상 기면증을 확증할 수 있고 동시에 수면무호흡증의 증거가 있다면 두가지 진단을 함께 내릴 수도 있다.

3) 특발성 수면과다증(Idiopathic hypersomnia, IH)

수면양상에서 기면증 환자는 주중과 주말에 차이가 없지만, 수면부족으로 인해 졸음을 경험하는 사람은 주말의 수면이 주중보다 훨씬 길다. 특발성 수면과다증(idiopathic hypersomnia, IH)은 수면양상이 기면증과 매우 흡사하여 탈력발작이 없는 기면증(narcolepsy without cataplexy)은 수면양상만으로는 감별이 불가능하므로 PSG 검사소견에 근거하여야 한다. PSG상 sleep latency가 짧으나 REM latency가 정상이고 MSLT상 sleep latency가 10분 이내 SOREM 2회 미만이면 특발성 수면과다증으로 생각할 수 있다. 전형적인 특발성 수면과다증의 경우에는 기면증에 비해 수면발작의 긴박성이 덜하고 수면이 더 길며 수면 후 회복감이 덜하고 REM수면 요소들 즉, 꿈, 입면환각, 수면마비와의 관련은 덜하다 (Aldrich, 1996).[6]

4) 우울증

우울증 특히 비전형적 우울증에서는 과다수면이 나타난다. 또한 양극성장애의 우울증 삽화에서도 주간 수면욕구가 항진되어 기면증으로 오인할 수 있다. 또 다수의 기면증 환자들도 재발성 우울증상을 보일 수 있다. 우울증에서의 낮잠은 기면증에 비해 회복감이 없고 간혹 환각을 호소할 수는 있지만 탈력발작은 나타나지 않는다. 야간의 PSG검사에서 우울증 환자의 REM 수면잠복기가 짧아질 수는 있지만, 기면증에서처럼 20분 이내로 짧은 경우는 매우 드물며, 수면잠복기는 기면증과는 달리 길어지고, MSLT에서 우울증 환자의 졸음 정도는 기면증보다 훨씬 낮고 SOREM도 빈번하지 않다.

5) 기타

주기적 사지운동장애, 수면부족, 일주기 리듬장애, Kleine-Levin 증후군, 중추신경계 작용 약물들의 경우도 감별을 요한다.

6. 치 료

기면증의 치료 목표는 증상을 조절하여 가정생활이나 직업적인 일상활동에 참여할 수 있도록 해주는 것이다. 그러나 장기간의 치료를 요하게 되므로 약물 처방시 가능한 부작용을 충분히 설명하고 환자나 배우자, 가족에게 병의 경과와 치료방침에 대하여 자세히 알려주어 이해시키는 것이 중요하다.

1) 주간과다수면에 대한 치료

가장 흔히 사용되는 약물은 중추신경흥분제이다. 흔히 사용되는 약물들은 다음과 같다.

(1) Pemolin

Oxazolidine 유도체로서 Amphetamine이나 Methylphenidate와는 구조적으로 다르다. 반감기가 24시간 정도로 길고 작용이 늦으며 부작용이 적어 치료에 대한 순응도가 좋아 약물치료 시 전형적으로 우선 선택하는 약제로 하루 투여용량은 37.5~75 mg이다.

(2) Methylphenidate

대개 Pemolin 다음으로 선택되는 약제로, 반감기가 3~4시간으로 작용이 빠르고 효과적이며 부작용이나 내성의 발생률이 비교적 낮다. 또 REM 잠복기를 증가시키고 MWT(maintenance of wakefulness test)의 개선을 보이며 외상 후 기면증에도 효과가 있었다. 하루 투여용량은 10~60 mg이다.

(3) Amphetamine

각성을 증가시키고 서파수면을 감소시키는 효과가 있다. 또 반감기가 8~12시간으로 경구투여 후 2~4시간에 최고 효과를 나타내기 때문에 작용이 빠르고 효과적이며 대개 하루에 한번이나 두번의 투약을 필요로 한다. 그러나 자극과민, 빈맥, 야간 수면장애 등의 많은 부작용이 발생할 수 있고 때때로 내성과 약물의존이 유발될 가능성이 높기 때문에 조심해서 투여해야 하며 하루에 5~60 mg 정도 투여한다.

(4) Modafinil

프랑스에서 주로 사용되는 자극제로써 α-효현제로서 상당한 효과를 보인다고 하는데 과수면 환자의 83%, 기면증 환자의 71%에서 유의한 효과를 나타냈다는 보고가 있다. 이 약제는 2-[(diphenylmethyl) sulfinyl] acetamide

로서 각성을 증가시키지만 dopaminergic brain system에는 작용이 약하여 Amphetamine보다 효과가 약하다. 또한 탈력발작에는 그다지 효과가 없으므로 이의 치료에는 TCA와의 병합투여가 필요하다. 투여용량은 하루에 200~400 mg으로 하루 한번 투여하며 용량이 증가함에 따라 두통이 발생할 수 있으나 의존이나 남용의 가능성은 적다.

(5) Mazindol

Imidazoline 유도체로서 dopamine의 재흡수 차단제인데 3~6 mg의 용량을 투여하면 기면증 환자에서 주간과수면발작을 줄여줄 뿐 아니라 탈력발작에도 효과적이다. 야간 수면장애에는 효과 없고 부작용으로 구갈, 소변저류, 두통, 식욕감퇴, 야간수면장애를 보일 수 있다.

기타 Propranolol을 하루에 80~240 mg을 투여하면 환자의 50%에서 치료 초기에 효과를 보이기도 하나 단독투여로는 기면증 증상을 억제하지 못하여 TCA나 중추신경자극제의 병합투여가 필요하다. 5-HT 길항제인 Methylsergide 및 Benserazide와 L-Tryptophan을 투여한 후 주간과수면 증상과 탈력발작 증상의 호전을 보였다는 보고가 있었으나 Methylsergide가 탈력발작에는 효과가 적었다는 보고도 있었다.

2) 부가 증상(탈력발작, 수면마비, 입면환각 등)에 대한 치료

Norepinephrine 재흡수 차단제에 가장 잘 치료되기 때문에 삼환계 약제의 투여가 권장되나 부작용을 유발할 수 있다. Clomipramine, Protriptyline, Imipramine, Desipramine, Ciloxazine, Fluoxetine과 Phenelzine 등 MAOI, α_2-효현제인 Clonidine, α_2-길항제인 Yohimbine 등이 주로 사용된다.

3) 야간 수면장애에 대한 치료

기면증에서는 Benzodiazepine보다는 γ-hydroxybutyrate(GHB)에 의해 더욱 잘 조절된다고 하는데 GHB는 GABA의 전구물질로서 수면효과가 있어 1단계 수면을 감소시키고, 3단계와 4단계 수면을 증가시켜 야간수면의 질을 개선해 주며 자극제와 함께 투여하면 자극제의 용량을 줄여줄 수 있다.

4) 비약물적인 치료

짧게 낮잠을 자도록 해주는 것이 도움이 될 수 있는데 하루 3회 15~20분 정도의 짧은 낮잠을 규칙적으로 자게 하면 일부 환자에서는 약물처방 없이 어느 정도 주간졸리움을 예방하고 각성을 유지하는데 도움을 줄 수 있으나 이것은 90~120분 정도의 주기로 낮잠을 반복해서 자야 하는 문제점이 있다.

II. 렘수면 행동장애 (REM sleep behavior disorder, RBD)

1. 서 론

포유동물의 각성-수면 리듬은 각성, REM수면, NREM수면의 특징적인 상태로 나눌 수 있다. 각성 시에는 의식과 뇌의 활동 및 근력이 모두 유지되고 REM수면에서는 꿈을 꾸면서도 근력은 완전히 소실되며 NREM수면에서는 뇌의 활동과 근육의 운동이 모두 소실된다. 이 3가지 상태가 해리되거나 부조합을 보이는 많은 장애가 기술되었고 계속해서 수정 보완되고 있다.[7]

그 중 렘수면 행동장애(REM sleep bahavior disorder, RBD)는 REM수면 중의 정상적인 근력소실이 없어지고 꿈을 꾸는 동안 과도한 근육운동이 동반되는 특징을 보이는 질환[8](International Classification of Sleep Disorders, 1990)으로 만성적인 경우 대개 나이 많은 남자에 많고 일부의 경우 가족력이 있다. 대부분 특발성이지만 직접, 간접적으로 뇌간을 침범하는 신경과적 질환과 동반되기도 한다. 최근에는 일부 퇴행성 뇌질환과의 관련성이 제시되기도 하였고 신경학적 이상소견이 출현하기 전에 REM수면 행동장애가 먼저 나타난 증례들이 보고되기도 하였다.[9] 저자는 1996년부터 2000년까지 삼성의료원 수면장애 클리닉에서 RBD로 진단된 8명의 환자에 대한 분석을 통하여 이 특징적인 질환에 대하여 살펴보고자 한다.

2. 증 상

가장 대표적인 증상은 생생하고 충격적인 꿈과 동반되는 수면 중의 과격한 행동양상이다. 환자들은 이러한 과격한 행동으로 인하여 반복적인 외상을 입기도 한다. 노인들이나 어떤 연령이든 급성, 만성의 중추신경계 질환이 있는 환자 혹은 항정신성 약물을 복용하고 있는 환자들에서는 이러한 수면중의 이상행동이나 꿈에 대한 병력을 반드시 물어보아야 한다. 환자 개개인에서 나타난 증상에 대해서는 Table 2에서 자세히 정리하였다.

3. 원인 기전

REM 수면에서의 muscle atonia는 locus ceruleus 주변 pontine center의 motor activity의 active inhibition에 의한 것이라고 알려져 있다. 이론적으로 이 부위가 활성화되면 lateral tegmentoreticular tract에 의하여 medulla의 nucleus reticularis magnocellularis로 전달되어 다시 ventral reticulospinal tract을 통하여 spinal motoneuron postsynaptic membrane을 과분극시킴으로써 muscle tone을 소실시킨다.

고양이 모델에서 양측 pontine tegmental lesion을 만들면 REM 수면 중에도 뚜렷한 근육의 수축을 보이게 된

Table 2. Clinical findings of RBD patients.

No.	Age/sex	Symptoms	Dur.	Freq.	Neurological exams	MRI	Ass. Ds.
1	62/M	Frequent waking	1/2 yr	(-)	Bradykinesia, rigidity	Normal	IPD
2	50/F	Dream-enacting Behavior	1 yr	2-3/night	Gait disturbance, vertical gaze palsy, orthostatic hypotension	Multiple lacunes	PSP, NIDDM
3	81/F	Heavy snoring	1 yr	(-)	Gait disturbance, dimentia, urinary incontinence, dysarthria, dysphagia	Diffuse brain atrophy	MSA
4	63/M	Punching, kicking	7 mon	2-3/wk	Normal	(-)	(-)
5	70/M	Dream-enacting Behavior	20 yr	1/mon	Normal	Normal	(-)
6	60/F	Frequent waking	9 mon	(-)	Normal	Normal	(-)
7	66/M	Bad dreaming, complex & vigorous behavior	1 mon	1-2/night	Normal	Normal	(-)
8	72/M	Bad dreaming, complex & vigorous behavior	3 yr	1/wk	Normal	(-)	CHD

No.; numbers of patients, Dur.; duration, Freq.; frequency, Ass. Ds.; Associated diseases, yr; years, mon; months, IPD; idiopathic Parkinson's disease, PSP; progressive supranuclear palsy, NIDDM; non-insulin dependent diabetes mellitus, MSA; multiple system atrophy, CHD; coronary heart disease.

다. 그러나 locus cereleus 부근의 병변이 아닌 다른 뇌부위, 예를 들면 medulla, hypothalamus 등에 이상이 있는 경우에도 같은 증상을 보일 수 있다. 사람에게서 RBD는 급성과 만성 형태가 모두 가능한데, 급성은 대개 독성-대사성 원인으로 오는 반면, 만성은 특발성 혹은 다른 신경학적 질환과 동반되어 나타난다. 독성-대사성 원인에는 에탄올을 중단하는 것이 가장 흔하고 TCA, MAOI, fluoxetine을 투여할 경우에도 나타날 수 있다. 만성 RBD와 동반되는 신경학적 질환으로는 혈관성, 종양, 독성-대사성, 감염성, 퇴행성, 외상, 선천성 질환 등이 있는데, 특히 퇴행성 질환으로 Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, progressive supranuclear palsy, olivopontocerebellar atrophy, Shy-Drager syndrome이 보고되고 있다. 최근에는 RBD가 이러한 퇴행성 질환의 병인과 직접, 간접적으로 관련되는 중요한 증상의 하나로 받아들여지고 있으며, 일부 환자에서는 이러한 퇴행성 질환을 진단 받기 수개월 혹은 수년 전부터 RBD를 진단 받은 경우가 보고되어 주목 받고 있다.[9]

4. 진 단

RBD에 대한 최소한의 진단기준은 다음 두가지 중 하나를 만족하면 된다.[7-8,10]

(1) 수면행동장애의 병력이 환자 자신을 해치거나 해칠 만한 또는 수면을 지속하지 못할 정도이거나 함께 자는 가족을 위협하는 정도이고 다음에 기술하는 PSG상의 이상소견 중 하나를 만족할 때

(2) 수면행동에 대한 병력이 없는데 PSG상의 이상소견 중 하나를 보이거나 수면중의 이상행동을 비디오로 기록한 경우

1) PSG상 다음 중 한가지 이상소견을 보일 때

(1) 턱근육 EMG상 muscle ton이 유지되어 지속적인 근육수축 소견이 관찰될 때(Fig. 2-A)

(2) 턱근육의 muscle tone 소실 여부와는 무관하게 턱 혹은 사지근육 EMG상 과도한 순간적 근육수축이 관찰될 때(Fig. 2-B)

2) 비디오상 관찰되는 수면행동이 다음 중 하나로 관찰될 때

(1) 사지 혹은 몸의 과도한 짧은 근수축
(2) 복잡한 일련의 운동이나 움직임
(3) 과격한 혹은 공격적인 운동

수면행동과 동반되는 꿈의 양상이 진단을 뒷받침해줄 수 있다. 종합하건대 RBD로 의심되는 환자에게는 다음과 같은 체계적인 평가가 필요하다.

① 환자 혹은 함께 자는 가족에게 환자의 수면-각성 시의 문제점을 자세히 물어본다.
② 신경학적 및 정신과적 검사
③ 표준적인 PSG와 수면중의 행동을 비디오로 녹화하는 수면검사 소견
④ 동반되는 주간의 피로감이나 주간과수면 증상이 있을 때 PSG검사 바로 다음날 MSLT를 시행한다.

5. 감별 진단

RBD는 다른 많은 질환들과 비슷한 증상을 보일 수 있으므로 감별진단이 중요한데 Table 3에 열거한 바와 같다.

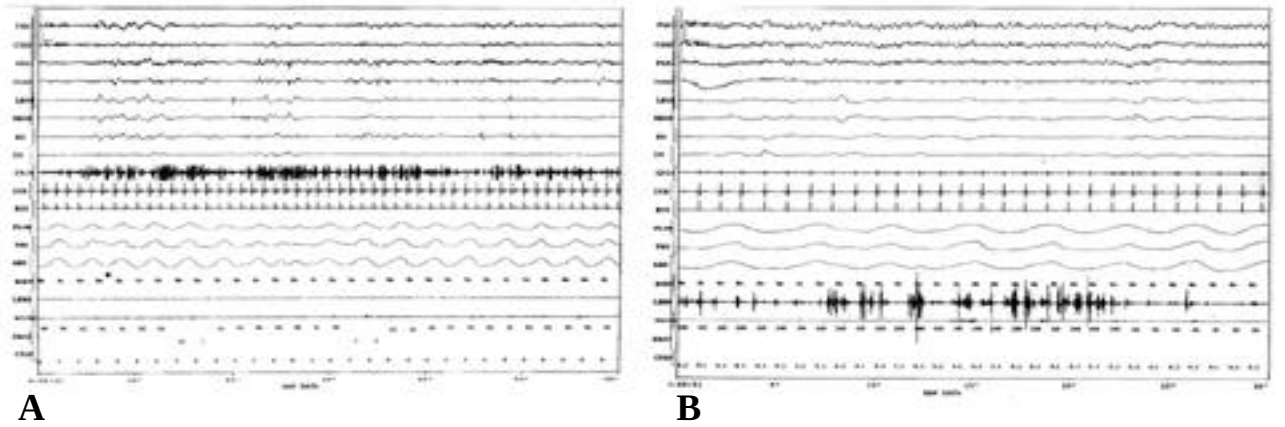

Figure 2. Polysomnographic findings of RBD patients: (**A**) idiopathic Parkinson's disease (patient 1) and (**B**) neurologically normal patient (patient 7). Note the excessive augmentation of chin EMG tone (**A**) and excessive leg phasic EMG twitching, irrespective of chin EMG activity (**B**).

Table 3. Differential diagnosis of REM sleep behavior disorder.

Disorders of arousal	
Primary	Secondary
Confusional arousals	Obstructive sleep apnea
Somnambulism	Periodic movements of sleep
Sleep terrors	Gastroesophageal reflux
Overlap parasomnia syndromes	
Nocturnal seizures	
Rhythmic movement disorder	
Post-traumatic stress disorder	
Nocturnal panic disorder	
Psychogenic dissociative disorder/conversion hysteria	
Malingering	

6. 치 료

1) 약물요법

(1) Clonazepam

Clonazepam은 RBD의 치료에 매우 효과적인데 거의 90%의 경우 효과가 있다. 대부분 일주일 이내에 수면행동과 악몽에 모두 효과를 보이는데 종종 약물을 투여한 첫날 밤부터 변화가 있다. 용량은 0.5 mg 자기 전에 투약하는 것으로 시작하여 일부에서는 1 mg으로 빨리 증량시키기도 한다. 약리기전은 확실하지 않으나 세로토닌계 효과로 생각하고 있다.

(2) Desipramine

Clonazepam만큼의 효과를 예측하기는 어려우나 일시적인 효과가 있는 것으로 알려져 있고 지속적인 효과를 보인 경우도 보고되었다.

기타 L-tryptophan, carbidopa/L-dopa, clonidine 등의 투여가 시도되고 있으나 효과는 불확실하다.

2) 안전한 수면환경 유지

약물을 사용하는 중에라도 항상 안전한 환경을 유지할 필요가 있다. 침대 주변에 위험한 물건을 치우고 쿠션을 두거나 아예 바닥에서 매트리스를 깔고 자도록 하는 것도 하나의 방법이며 창문에도 안전을 기해야 한다.

REFERENCES

1. Milter MM, Nelson S, Hajdukovic R. Narcolepsy. Diagnosis, treatment, and management. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:593-606.
2. Bassetti C and Aldrich MS. Narcolepsy. In: Aldrich MS. Sleep disorders I. *Neurol Clin* 1996;14:545-571.
3. The American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders, Revised. *Diagnostic and Coding Manual*. Lawrence, Kansas: Allen Press;1997, p39-43.
4. Aldrich MS. Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998:50(suppl 1):S2-S7.
5. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-629.
6. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
7. Mahowald MW and Schenck CH. REM sleep behavior disorder. In: Kryger. MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Sounders company. 1994;574-588.
8. The International Classification of Sleep Disorders. *Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
9. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain 2000*;123:331-339.
10. Ferini-Strambi L and Zucconi M. REM sleep behavior disorder. *Clin Neurophysiol* 2000;111:S136-S140.