

주간졸음증 환자로부터 기면증 1예 보고

서울아산병원 신경과¹, 동남보건대학 임상병리과²

김천식¹ · 김대식²

A Case of Narcolepsy by Excessive Daytime Sleepiness

Cheon-Sik Kim¹ and Dae-Sik Kim²

Department of Clinical Neurosciences, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea¹

Department of Clinical Laboratory Science, Dongnam Health College, Suwon 440-714, Korea²

We report a case of narcolepsy. A 25-year-old man has had excessive daytime sleepiness of about 10 years durations. He awakens daily feeling exhausted and continually falls asleep during the day while engaged in such situation like reading and watching television. He has exhibited cataplexy, a sudden loss of muscular tone, brought on by emotion, usually laughter. Polysomnogram revealed increased sleep stage 1, 2 and decreased deep sleep. Multiple sleep latency test (MSLT) showed that sleep latency was 1.33 minutes and there were 3 not ed sleep onset rapid eye movement (SOREM) on 5 trials. The Epworth sleepiness scale (ESS) was 17/24. Typing of HLA haplotype that was positive for the DQB1*0602 allele, and hypocretin-1 (orexin A) could not be detected in cerebrospinal fluid (CSF). Brain MRI showed normal image. We diagnosed his case as narcolepsy based on history of cataplexy, and three occurrences of SOREM, and positive of HLA haplotype.

Key Words : Excessive daytime sleepiness, Polysomnogram, Multiple sleep latency test, HLA haplotype

I. 서 론

기면증은 신경과적 질환으로 렘(REM)수면과 주간 졸음의 기전을 이해하는데 중요한 모델질환으로 알려져 있다. 기면증은 낮에 과도한 졸음(sleepiness)과 수면발작(sleep attack), 탈력발작(cataplexy) 및 입면시 환각(hypnagogic hallucination)과 같은 렘수면 장애를 나타내고(Bassetti와 Aldrich, 1996; Okun 등, 2002), 이러한 증상들은 “수면 경계 조절의 손실”(loss of state boundary control) 개념으로 설명할 수 있다(Broughton, 1989).

통계에 의하면 국내에서도 40만 명 정도의 기면증 환자가 있을 것으로 추정되나 현재 병원을 찾아와 치료 받고 있는 환자 수는 만 명 이내로 이는 대부분의 기면증 환자들이 그들 증세를 병으로 생각하지 않고 치료받지 않은 채 생활하고 있음을 시사하는 것이다.

이러한 기면증은 정상인에 비해 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder)와 중추신경계, 특히 시상하부의 이상으로 발생하며, 최근에 뇌척수액의 hypocretin의 농도 감소가 기면증을 유발시키는 또 다른 원인으로 밝혀졌다(Sakurai 등, 1998).

저자들은 기면증 환자의 병력, 수면다원검사 및 다중수면잠복기 검사, 수면척도 검사, 수면의 질 지수, 뇌자기공명영상, 혈청 HLA haplotype 검사를 통하여 기면증 환자를 진단한 1예를 보고하고자 한다.

교신저자 : 김천식, (우)138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-2 서울아산병원 뇌신경센터
Tel. : 02-3010-4831, 0 10-2282-5492
E-mail : dpel-kcs@hanmail.net

II. 증 례

25세 남자환자로 10년 전부터 발생한 과도한 주간 졸음증 증세로 내원하였다. 환자는 대화 중이나 컴퓨터 작업 중, 텔레비전을 보거나 운전 중에도 심한 졸음 증상을 나타내었고 편안한 자세를 취하거나 눈을 감고 있으면 바로 잠들게 되었다. 환자의 직업은 건설회사 사무원으로 사무실에서 일하는 도중 낮에 무의식적으로 2회 정도 수면에 빠져버리는 증상이 자주 발생하고 이때 잠에 빠지는 것을 도저히 참을 수 없다고 한다. 10분 정도 자고 나면 정말 개운해진다고 한다. 환자는 가끔 기분이 좋을 때나 갑자기 다른 행동을 취할 때 몸의 힘이 쭉 빠지고, 주저앉는 것은 아니지만 다리를 휘청거리는 것이 수 초간 지속된다고 한다. 밤에 꿈을 많이 꾸지만 악몽은 아니라고 하고 밤에 자는 것은 꿈을 많이 꾸기 때문에 편안하게 자는 느낌은 아니라고 한다. 환자는 근무 중 잠에 빠져버리는 증상 때문에 회사에서 잦은 편견과 무능력자로 오인 받았고 이로 인해 약 3년 간 정신과에서 우울증 약을 복용하였다고 한다.

환자는 2004년 11월 서울아산병원 수면클리닉 외래를 방문하였고, 내원 당시에도 졸린 상태였으나, 이학적 검사 및 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다. 검사실 소견상 심전도 및 일반혈액 검사는 모두 정상범주였다. 입원하여 시행한 뇌자기공명검사의 T2 강조 영상과 FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery Image) 영상 역시 정상 이미지를 나타내었다. 면역 혈청 HLA haplotype 검사 시 HLA-DQB1*0602 및 HLA-DQB1*1501의 아형이 표현되었다. CSF-Hypocretin (orexin)은 검사를 시행하지 못했다. 다면적 인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI)에서는 신체화 경향을 동반한 정도의 우울 삽화가 관찰되었지만, 본원 정신과 의뢰 결과 정도의 우울증 삽화와 과수면 이외에는 우울증에 합당한 다른 증세가 없고, prozac, sero xat 치료에도 조절이 없어 우울증에 의한 과수면증은 배제되었다.

주간 졸음증 평가 척도(Johns, 1991; Guilleminault, 2001)는 일상생활 중 흔히 경험하게 되는 8가지 상황에서 졸린 정도를 선택하는 평가항목으로 9점 이상 시 수면 장애가 있음을 나타낸다. 본 환자는 17점으로 심한 주간 졸음을 시사하였다. 수면다원검사에서는 무호흡 및 저호흡 지수(Apnea/Hypopnea Index, AHI)는 0.29/hr로 수면 중 무호흡 이상소견은 관찰되지 않았고, 수면 구조(sleep

architecture)는 1, 2 단계 수면이 68.3%, 3, 4 단계 수면이 15.2%, 수면 효율성은 89.1%였다(Table 1).

수면잠복기 반복검사서 입면 잠복기는 1.33분, 입면 시 REM 수면은 총 5회의 검사에서 15분 이내에 3번의 REM 수면 상태를 나타내었다.

환자는 2004년 12월부터 Modafinil 300 mg을 사용하면 주간 과다수면은 90% 이상 감소하였고, 정상적인 수면 생활이 가능하여 졌다. 직장에서도 주간 졸음증에 시달리지 않고 정상적으로 업무를 시행할 수 있었다. 5개월 후 재 시행한 주간 졸음증 평가 척도는 6점으로 정상적인 범위를 나타내었다.

Table 1. Nocturnal polysomnographic findings in this patient

	Time(min)	% of TST
Stage 1	57.88	14.02
Stage 2	224.5	54.37
Stage 3	19	4.6
Stage 4	44	10.66
REM	67.5	16.35
TST	412.88	100
Latency to Sleep Onset	2.5	
Latency to REM Sleep	6	
Sleep Efficiency	89.1	
Apnea Hypopnea Index	0.29	
Total Arousal Index	12.06	
Spontaneous Arousal Index	11.48	

III. 고 찰

기면증의 4대 증상은 심한 주간졸음증(excessive daytime sleepiness), 탈력발작(cataplexy), 수면마비(sleep paralysis), 입면환각(hypnagogic hallucination)과 같은 렘수면(rapid eye movement, REM sleep) 장애로 1997년 국제 수면장애 분류(international classification of sleep disorder)에서 새로이 개정하였다(Rochester, 1997).

주간과다수면은 불충분한 수면, 수면무호흡증이나 수면 중 주기적 사지운동증, 만성통증, 협심증, 천식, 위장관 질환 등 수면을 지속시키지 못하게 하는 질환에서 흔히 나타날 수 있다. 또한 기면증이나 특발성 과다수면(idiopathic hypersomnia), Klein-Levin syndrome 과 같은 각성을 유지 못하는 질환이나 수면주기 장애, 파킨슨병, 노인성 치매 등과 같은 신경퇴행성 질환에서도 발생할

수 있다(Guilleminault 와 Brooks, 2001).

삼환계 항우울약제나 선택적 세로토닌 흡수저해제(selective serotonin reuptake inhibitors)는 렘수면을 억제하는 약물로 장기간 복용하다가 갑자기 끊는 경우 렘수면 반동(REM rebound)이 나타나서 수면잠복기 반복검사서 SOREMP이 2회 이상 출현할 수 있다. 기면증에서 수면다원검사 소견은 10분 이하의 수면 잠복기, SOREMP 출현과 이에 동반되는 입면기 환각, 제 1단계 수면의 증가, 수면구조의 분열 등을 보인다(American academy, 1992). 수면잠복기 반복검사에서는 전형적으로 평균 5분 이하의 수면 잠복기와 2회 이상의 SOREMP의 출현을 보인다. 기면증 환자에서 수면잠복기 반복검사 결과는 매우 중요하고, 탈력발작을 동반하는 기면증 환자에서 수면잠복기 반복검사 결과의 예민도는 85% 정도이다(Mignot 등, 2003). 본 증례에서 환자의 수면잠복기 반복검사 결과는 3회의 SOREMP 출현과 평균 수면 잠복기는 1.33분 이었다. 환자는 3년 전 약 1년 정도 항우울제를 복용하였으나 2년 전부터 끊은 상태여서 렘수면 반동은 아니라고 생각된다. 야간수면다원 검사에서 환자는 1, 2 단계의 수면이 증가하고, 3, 4 단계의 수면이 감소되어 있었으며, 수면 중 무호흡이나 코골이, 주기적 사지 운동 증후군의 각성지수는 0.2/hr이하였으나 자발적 각성지수는 11.48/hr로 이는 기면증 환자에서 흔히 볼 수 있는 현상중의 하나였다(Table 1).

1999년 쥐와 개에 대한 기면증 동물모델에서 시상하부에 위치하는 hypocretin 수용체의 유전자 변이를 통한 hypocretin의 분비 저하가 발견되었다(Chemeli 등, 1991). 이후 특발성 기면증 환자에서도 뇌척수액의 hypocretin의 농도 감소가 확인됨으로써(Nishino 등, 2003) 시상하부에서 분비되는 hypocretin에 의해서 각성이 유지되며, 이 물질의 결핍에 의해서 기면증 또는 수면과다 증상이 유발될 수 있음이 밝혀졌다.

최근에 뇌척수액에서 hypocretin 농도 측정이 가능함으로써 수면잠복기 반복검사와 함께 기면증 진단에 이용되고 있다(Mignot 등, 2003). 기면증 환자의 뇌척수액 내 hypocretin-1의 수치가 비정상적으로 낮았고, 특히 탈력발작을 동반하는 경우에는 hypocretin-1가 검출할 수 없을 정도로 낮았으며, 이는 높은 특이도(99%)와 예민도(87%)를 보인다(Moscovitch 등, 1993). 본 증례에서 환자의 hypocretin-1의 농도 검사는 시행하지 못했다. 이는 아직까지 우리나라에서 기면증 환자를 진단하기 위해 hypocretin-1 측정을 일상 검사로 분류하지 않았기 때문

이다. 향후 기면증의 정확한 진단을 위해 우리나라에서도 반드시 시행되어야 할 검사라고 생각된다.

Hypocretin 분비세포는 시상하부의 후측부에서 분비되며, 각성계와 관련되는 아민계 신경세포군(monaminergic cell group)과 콜린계 세포군(cholinergic cell group), 입면에 관여하는 배외측 시교차앞구역(preoptic area)을 포함하여 전 시상하부(anterior hypothalamus)로 투사되어 각성을 증진시키고, 렘수면을 억제하게 된다(Peyron 등, 2000). 따라서 hypocretin 계의 손상은 각성에 관련된 아민계와 콜린계를 억제하거나 전뇌(forebrain) 부위의 입면계(hypnagogic system)를 탈 억제함으로써 수면과다를 유발하게 된다. 본 증례에서 환자의 뇌자기공명영상 이미지는 정상소견을 보여 뇌 구조적인 문제는 배제되었다.

여러 가지 신경과 질환들과 관련하여 기면증 유사증상을 유발할 수 있으며, 이를 2차성 기면증(secondary narcolepsy)이라고 한다. 2차성 기면증의 원인 질환들은 시상하부를 침범하는 질환들에 사르코이도증(sarcoidosis), 뇌하수체 질환, 두개인두증(craniopharyngioma)이 있고, 시상하부의 뇌졸중이나 동정맥기형(arteriovenous malformation), 수두증과 관련되거나, 뒤 시상하부를 침범하는 공간 점유 병변들, 프라더 윌리 증후군(prader-will syndrome), 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy) 등이 2차성 기면증을 유발할 수 있다(Clavelou 등, 1995; Malik 등, 2001; Manni 등, 2001).

본 증례의 경우 뇌자기공명영상에서 정상소견을 보여서 기질적인 이상을 배제할 수 있었고, 혈청 HLA-DQB1*0602 및 HLA-DQB1*1501의 아형이 표현되었고, 환자의 임상증상에서 탈력발작을 보이고, 수면잠복기 반복검사 결과상 5회의 수면 검사에서 3회가 15분 이내에 REM 수면을 보여서 기면증으로 진단되었다.

이상으로 저자들은 혈청 검사와 수면다원검사, 다중수면잠복기 검사에서 이상 소견을 보인 기면증 환자의 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. American academy of sleep medicine task force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689,

- 1992.
2. Bassetti C , Aldrich M S. Narcolepsy. *Neurol Clin* 14:545-571, 1996.
 3. Broughton R , Valley V, Aquirre M, Roberts J, Suwalski W, Dunham W. Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: a laboratory perspective. *Sleep* 9:205-215, 1986.
 4. Chemeli R M, Willie JT, Sinton C M, Thorpy M J. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology* 41:447-448, 1991.
 5. Clavelou P, Tournilhac M, Vidal C, Goeorget A M, Picard L, Merienne L. Narcolepsy associated with arteriovenous malformation of the diencephalon. *Sleep* 18:202-205, 1995.
 6. Guilleminault C, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness. A challenge for the practicing neurologist. *Brain* 124:1482-1491, 2001.
 7. Johns M W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-545, 1991.
 8. Malik S, Boeve BF, Kohn L E, Silber M H. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 57:539-541, 2001.
 9. Manni R, Politini L, Nobili L, Ferillo F, Livieri C, Veneselli E. Hypersomnia in the Prader-Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clin Neurophysiol* 112:800-805, 2001.
 10. Mignot E, Chen W, Black J. On the value of measuring CSF Hypocretin-1 in diagnosing narcolepsy. *Sleep* 26:555-557, 2003.
 11. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy borderland. *Neurology* 43:55-60, 1993.
 12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers G J, Mignot E. Hypocretin deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 355:39-40, 2003.
 13. Okun M, Lin L, Pelin Z. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 25:27-35, 2002.
 14. Peyron E, Faraco J, Rogers W. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 6:991-997, 2000.
 15. Rochester, MN. American sleep disorders association, international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. *American Sleep Disorders Association* 3:1-52, 1997.
 16. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli R M, Tanaka H. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92:573-585, 1998.