

## 기면증과 과다수면을 유발하는 다른 질환들

주 은 연 · 흥 승 봉

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과

### Narcolepsy and other of hypersomnias

Eun Yeon Joo, M.D., Seung Bong Hong, M.D.

Sleep Disorders Clinic, Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Ten to 15% of general population suffers from excessive daytime sleepiness (EDS). EDS is observed more frequently in school-age children or young adults than in middle-aged adults. The most common cause of EDS is "voluntary" sleep restriction causing night sleep deprivation. Among the EDS conditions arising from central nervous system dysfunction, so-called primary disorders of somnolence, narcolepsy is the most well known and extensively studied. Narcolepsy is characterized by chronic EDS and abnormal manifestations of rapid eye movement sleep such as cataplexy, hypnagogic hallucination, and sleep paralysis. It is a frequently occurring but under-diagnosed condition that affects 0.02-0.18% of the general population in various countries. Idiopathic hypersomnia, the recurrent hypersomnias, and posttraumatic hypersomnias also must be well understood to provide appropriate evaluation and management of the patient with EDS. Idiopathic hypersomnia is frequently overdiagnosed due to a tendency to label as such all hypersomnias that do not fit the criteria of either narcolepsy or sleep apnea syndrome. The authors reviewed the clinical features and pathogenesis of narcolepsy and other hypersomnias and described diagnostic procedures and differential points between narcolepsy and other hypersomnias.

**Key Words** : Excessive daytime sleepiness, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia, Recurrent hypersomnia, Posttraumatic hypersomnia

기면증은 심한 주간졸음증(excessive daytime sleepiness) 과 렘수면의 이상으로 환자의 일상생활에 심각한 문제를 유발하는 비교적 흔한 신경계 질환이다. 기면증은 중추신경계 특히 시상하부의 이상으로 발생하며, 최근에 뒤 시상하부 (posterior hypothalamus)에서 생성하는 hypocretin(orexin이라고도 함)의 분비 저하가 기면증의 주원인으로 밝혀졌다.<sup>1</sup> 기면증 환자의 뇌척수액에서 hypocretin 농도를 측정하면 환자의 70~80%에서 매우 저하되어 있다.<sup>2</sup> 뇌 MRI를 이용한 연구에서 기면증 환자의 시상하부와 nucleus accumbens의 회색질 농도가 유의하게 떨어져 있었으며,<sup>3</sup> 또 다른 연구에서는 기면증 환자의 시상하부, 시상, 앞쪽 전두엽(subcallosal,

rectal gyrus) 등에서 뇌 포도당대사가 유의하게 저하됨을 보고했다.<sup>4</sup> 기면증은 아직까지는 완치가 어렵고 만성적으로 지속되어 여러 가지 정신적, 사회적인 합병증을 유발할 수 있다. 여기서는 기면증과 다른 내인성 수면과다증(intrinsic hypersomnia)의 임상증상 및 진단방법에 대해 알아보려고 한다.

## 기면증 (Narcolepsy)

### 1. 임상증상

1997년에 개정된 국제 수면장애 분류(International classification of sleep disorders)에 의한 기면증의 4대 증상은 심한 주간졸음증, 탈력발작(cataplexy), 수면마비(sleep paralysis), 입면환각(hypnagogic hallucination)과 같은 렘수면(Rapid

\* Address of correspondence

Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University

50 Irwon-Dong, Gangnam-Gu, Seoul, 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3592, Fax: +82-2-3410-0052

E-mail: sbhong@smc.samsung.co.kr

eye movement sleep, REM sleep) 장애이다.<sup>5</sup> 또한 많은 기면증 환자들은 야간 수면의 장애와 자동증(automatic behavior)을 동반한다.

### 1) 심한 주간 졸음증 (Excessive daytime sleepiness)

기면증에 의한 졸음증은 대개 청소년기(adolescence)에 시작하지만, 유년기(childhood)나 30~40대에 시작하는 경우도 있다.<sup>6</sup> 거의 모든 환자들은 밤잠을 충분히 잤음에도 낮에 심하게 졸리다고 호소하며, 일상생활을 하다가 갑자기 잠에 빠져버리는 수면발작(sleep attack)을 종종 경험한다. 이 졸음증은 단조롭거나 지루한 일을 할 때 더 심하고, 때로는 예상치 못한 상황들, 예를 들어 대화중이거나 식사 도중에 또는 서있다가도 잠이 든다.<sup>6</sup> 치료를 받지 않은 기면증 환자들은 집중하기 어렵고, 기억력이 떨어지며, 물체가 이중으로 보이거나(double vision) 시야가 흐려 보인다(blurred vision)고 호소한다. 이런 증상들은 수면과 각성의 조절에 문제가 생겨 각성 중에 수면이 부적절하게 끼어들기 때문이다. 주간 졸음증과 함께 야간 수면의 질도 저하되므로 기면증은 24시간 내내 수면-각성 주기가 파괴(disorganization)되는 질환으로 개념화 할 수 있다. 낮잠을 자면 일시적으로는 정신이 맑아지는 효과가 있지만, 곧 다시 졸음에 빠져든다.

과다한 주간 졸음증은 피로(fatigue)나 피곤함(tiredness)과는 구분되어야 한다.<sup>6</sup> 피로나 피곤함은 전신적이거나 정신적인 질환(예, 우울증, 다른 정신질환, 심혈관계 질환, 내분비 장애, 바이러스성 질병, 신경근질환)과 관련이 있지만, 주간 졸음증은 수면장애가 있음을 시사하는 증상이다. 잠에 쉽게 빠져드는 심한 졸음증은 기면증에서만 관찰되는 증상은 아니다. 폐쇄성 수면무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS), 수면부족 증후군(insufficient sleep syndrome), 주기적 사지운동증(periodic leg movement disorder), 특발성 수면과다증(idiopathic hypersomnia) 등의 질환에서도 관찰된다.<sup>5</sup> 갑자기 잠에 빠져드는 수면발작도 기면증에서만 보이는 것은 아니다. 수면발작은 졸음증의 심한 정도를 나타내며, 만성 주간졸음증과 관련된 어떠한 질환에서도 발생할 수 있다. 만성 졸음증과 다른 기면증의 증상들이 환자 삶에 미치는 영향은 크며 학습장애, 업무장애, 대인관계에도 심각한 지장을 초래한다. 기면증 환자에서 흔하게 동반되는 정신적, 사회적 합병증으로는<sup>7,8</sup>

- 사회적 격리(Social isolation), 장기 결석(Absenteeism)
- 자신의 졸음증과 탈력발작에 대한 수치심(Embarrassment regarding symptoms, sleepiness and cataplexy)
- 우울증(Depression)

- 기억력 감퇴(Memory problems)
- 치료 안되거나 충분하게 치료되지 않는 졸음증에 대해 불안함과 초조함(Irritability associated with untreated or inadequately treated sleepiness)
- 학업성취의 제한(Limitations in academic progress)
- 대인관계 및 결혼생활의 어려움(Interpersonal and marital difficulties)
- 작업수행 능력의 감퇴로 인해 최상의 직업적 성취도를 보이지 못함(Poor performance in the workplace; sub-optimal vocational progress)
- 집 또는 작업장에서 안전사고 위험이 높음(Heightened risk for accidents at home or at work)
- 잠재적인 약물의 부작용(Potential medication side effects)
- 직장이나 학교에서 게으르고 나태하다고 낙인찍히고, 약물이나 술을 남용할 것 같다는 사회적 편견에 시달림.

### 2) 탈력발작 (Cataplexy)

웃거나 울거나 화를 냄, 기뻐함, 좋아함 등의 감정 변화가 있을 때 몸의 전체 또는 일부의 힘이 갑자기 없어지는 현상으로 서있다가 쓰러지거나 무릎이 갑자기 풀리거나 턱이나 얼굴 근육의 힘이 빠지는 증상이다.<sup>5</sup> 지속시간은 수 초에서 수 분내로 짧으며, 곧 완전하게 회복된다. 의식은 유지되며, 다 기억할 수 있다. 탈력발작 동안 호흡근과 동안근은 영향 받지 않으며, 심하면 연속적으로 증상이 발생하는 탈력발작 중첩증(status cataplecticus)이 야기되어 한 시간 정도 지속하기도 한다.<sup>5</sup> 탈력발작의 빈도는 일년에 한 두 번 하는 경우도 있지만, 하루에 수십 번 하는 경우도 있다. 탈력발작 동안 다칠 위험이 있지만, 대부분 환자들이 감정 변화에 의한 증상임을 알고, 증상을 유발할 만한 감정의 변화를 스스로 만들지 않으므로써 증상의 발생을 피하려고 한다.<sup>8</sup> 기면증 환자의 약 70~75%에서 탈력발작이 동반된다.<sup>9</sup> 탈력발작도 기면증만의 고유한 증상이 아니며,<sup>10</sup> Niemann-Pick병 3형,<sup>11</sup> Norrie 병,<sup>12</sup> 중뇌의 종양<sup>13</sup>과 가족성 국한성 탈력발작(familial isolated cataplexy)<sup>14</sup>에서도 관찰되었다.

### 3) 수면마비 (Sleep paralysis)

‘가위눌림’으로 알려져 있는 현상으로 잠이 들 때나 깰 때, 수 초에서 수 분간 움직일 수 없는 상태를 말한다.<sup>5</sup> 기면증 환자의 약 25%에서 동반된다.<sup>9</sup> 이 때 환자는 머리는 깨어있지만, 사지를 움직일 수 없게 되어 불안과 공포심을 느끼게 되고 무서운 환상이 보이기도 한다. 수면마비는 저절로 끝나거나, 약간의 자극에 의해 소실된다. 수면 마비는 정상인도 한번쯤은

경험하며, 특히 불규칙한 수면습관을 가지는 경우 더 흔하다. 가족력이 동반되는 경우 수면마비 단독으로 발생할 수 있다.<sup>6,11</sup>

4) 입면시 환각 (Hypnagogic hallucination)

각성에서 잠이 들려고 할 때(hypnagogic) 또는 잠에서 깨려고 하는(hypnopompic) 중간단계에서 꿈이 현실로 이행되거나 환상이 보이거나 환청이 들리는 현상이며 이상한 감각이 느껴지기도 한다.<sup>5,10</sup> 입면시 환각은 대부분 무섭거나 기분 나쁜 내용이다. 환각상태에 있지만 의식이 유지되고 주위의 상황을 다 인지할 수 있다. 입면시 환각은 정상인도 경험할 수 있으며, 기면증 환자의 30%가 경험한다.<sup>9</sup>

5) 야간수면의 장애 (Disturbance of night sleep)

기면증 환자들은 밤잠 중에 자주 깬다. 이로 인하여 깊은 잠이 적어지고, 열은 잠이 늘어나는 수면의 질 저하가 동반할 수 있다. 이러한 수면구조의 분절로 인해 기면증의 수면-각성 조절 장애가 더 악화되기도 한다.

6) 자동증 (Automatic behavior)

반목적적 행동(semipurposful activity)을 하는 동안 발생하는 기억상실(amanesia)의 에피소드이다. 기면증의 특징적인 증상은 아니며, 만성적 주간졸음증을 유발하는 모든 질환에서 동반할 수 있다.<sup>10</sup> 운전하다가 매일 통과하는 톨게이트를 잘 못 나가거나 깨끗한 옷을 다시 세탁기에 넣는 등의 행동을 보일 수 있다.

7) 기타 증상

기면증 환자들은 안절부절하고 불안정한 감정상태(emotional lability)를 흔하게 보이며, 특히 졸음증이 잘 치료가 되지 않는 경우에 더 심하다. 우울감도 많이 호소하는데,<sup>8</sup> 이 증상이 기면증의 내재적인 생화학적 결함(intrinsic biochemical deficit)에 의한 것인지 증상의 적응과 관련된 이차적 현상인지에 관해서는 아직 의견이 모아지지 않았다.

2. 기면증의 진단 (Table 1)

기면증은 임상적으로 심한 주간졸음증과 뚜렷한 탈력발작이 있으면 의심할 수 있다. 하지만 탈력발작, 수면마비, 입면시 환각 등 다른 증상이 없이 과도한 주간졸음증만을 호소하는 경우도 20~30%에 이른다.<sup>9</sup> 주간 졸음증은 기면증뿐만 아니라 폐쇄성 수면무호흡증, 주기적 사지운동증, 불면증 등으로 밤잠의 질이 나빠지면 낮에 많이 졸릴 수 있기 때문에, 밤잠에 문제가 있는지 확인한 후 주간졸음증의 정도에 대하여

검사해야 한다. 폐쇄성 수면무호흡증과 주기적 사지운동증은 기면증에서 흔히 동반하기는 하지만, 기면증의 확진을 위해서는 이 두 질환을 적절하게 치료한 후 다시 수면다원검사를 시행하여 진단한다.<sup>5</sup> 또한 기면증 환자는 정상인에 비해 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder)를 겪을 가능성이 높다.

드물지만 여러 가지 신경과 질환들이 기면증-유사증상을 유발할 수 있으며, 이를 2차성 기면증(secondary narcolepsy)이라고 한다. 2차성 기면증의 원인 질환들은 다음과 같다.<sup>15-18</sup>

- 시상하부를 침범하는 질환들: 사르코이도증(sarcoidosis), 뇌하수체 질환, 두개인두종(craniopharyngioma)
- 시상하부의 뇌졸중이나 동정맥기형(arteriovenous malformation)
- 수두증과 관련되거나, 뒤 시상하부를 침범하는 공간-점유 병변들
- 프라더 윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy)
- 수면-각성조절과 관련이 있는 제 3뇌실(third ventricle)을 포함하는 뇌병변

그 외 무긴장성 발작(atonic seizures), 일과성 허혈발작(transient ischemic attacks), 저혈압(hypotension), 전정계 질환(vestibular disorders) 및 다른 정신과 질환에서도 갑작스럽게 몸의 힘이 빠질 수 있기 때문에, 기면증의 탈력발작과 감별이 필요하다.<sup>5</sup>

객관적인 기면증의 진단을 위하여 밤잠에 대한 검사인 수면다원검사(night polysomnography)와 주간졸음증의 정도를 평가하는 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test, MSLT)를 시행한다.

수면다원검사는 과도한 주간졸음증을 유발할 수 있는 여러 수면장애의 동반유무를 발견하고, 수면의 질을 평가하며 원인을 찾는다.<sup>19</sup> 수면다원검사를 시행한 그 다음날 MSLT를 시행하여 주간졸음증의 정도와 주간에 렘수면에 빠지는 비정상적 성향을 알아본다.<sup>20</sup> MSLT는 아침 9시경부터 2시간 간격으로 6시경까지 시행하며, 5회에 걸쳐 낮잠을 자게 한다(five nap trials). 전날 밤에 시작한 수면다원검사가 끝나고 최소한 2시간이 지난 후부터 MSLT를 시작한다. 환자들을 약간 어둡고 조용한 방의 침대에 눕게 한 후 편안하게 눈을 감고 잠을 자도록 지시한다. 불을 끈 후부터 실제로 잠에 드는 수면의 첫 번째 epoch가 출현할 때까지의 시간을 수면잠복기(sleep latency)라고 하며, 5회의 낮잠에서 값들의 평균치를 구한다. 환자가 불을 끈 후 20분간 잠이 들지 않으면 검사를 종료하고 그 회의 수면 잠복기는 20분으로 결정한다. 낮잠과 낮잠 사이

의 휴식시간동안 자지 않도록 한다. 정상인 낮잠의 평균 수면 잠복기는 10~20분이며, 기면증 환자의 평균 수면잠복기는 5분 이내이다.<sup>20</sup> 렘수면은 정상적으로 잠에 든 후 약 90분이 지나서 나타난다. 하지만 기면증 환자는 잠든 후에 렘수면이 비정상적으로 빨리 나타난다. 잠든 지 15분 이내에 나타나는 렘수면을 입면시 렘수면(sleep onset REM periods, SOREMP)이라고 한다. MSLT에서 수면잠복기가 5분 미만이고, 5회 낮잠 중 2회 이상에서 SOREMP가 관찰되며, SOREMP를 야기할 수 있는 다른 원인들(수면박탈, 일주기적 수면장애, 중등도 이상으로 심한 폐쇄성 수면무호흡증, 삼환계 항우울약제의 복용)의 가능성이 배제된다면, 기면증으로 확진할 수 있다.<sup>21</sup> 기면증 진단 기준 중 평균 수면잠복기를 8분 이내로 하자는 주장도 있다.<sup>22</sup> 삼환계 항우울약제나 선택적 세로토닌 흡수저해제(selective serotonin reuptake inhibitors) 같이 렘수면을 억제하는 약물을 장기간 복용하다가 갑자기 끊는 경우에는 렘수면 반동(REM rebound)이 나타나서 MSLT검사에서 SOREMP가 2회 이상 출현할 수 있다. 기면증의 진단에 있어서 MSLT 결과는 아주 중요하지만, 탈력발작을 동반하는 기면증 환자에서 MSLT 검사결과의 예민도는 85% 정도이다.<sup>21,22</sup> 만일 기면증이 강력히 의심되나 MSLT 검사는 음성이고 증상이 진행되고 있다고 판단되면, 6~12개월 후에 다시 시행하면 MSLT 양성 결과를 얻을 수 있다. 최근 연구에서, 기면증 환자의 뇌척수액 내 hypocretin-1의 수치가 비정상적으로 낮았고, 특히 탈력 발작을 동반하는 경우에는 hypocretin-1가 검출할 수 없을 정도로 낮았으며, 이는 높은 특이도(99%)과 예민도(87%)를 보였다.<sup>22</sup> 그러나, 탈력발작이 없거나 비전형적인 기면증의 경우에는 hypocretin-1의 예민도가 떨어진다.<sup>23</sup> 국내에서는 아직 시행할 수 없는 검사방법이며, 전 세계적으로도 기면증 진단에 보편적으로 이용되는 검사는 아니다. 그러나, 기면증이 의심되나 MSLT를 수행할 수 없는 어린이 환자들, MSLT 음성 결과를 보이지만, 증상이 계속 진행되고 있는 기면증-의심 환자들, 기면증의 가능성이 있으나, 항우울제를 복용하고 있고 MSLT 검사를 위해 약물을 끊을 수 없는 경우, 그리고 이차성 기면증의 가능성이 있는 사람들에서는 뇌척수액의 hypocretin-1 수치가 기면증의 진단에 도움을 줄 것이다.

### 3. 기면증의 원인과 병태생리

#### 1) 수면 경계 조절의 이론 (Theory of state boundary control)

기면증의 증상들은 “수면 경계 조절의 소실”(loss of state boundary control) 개념으로 설명할 수 있다.<sup>24</sup> 깨어있지만 곧 잠에 빠지고, 잠에 들어도 다시 빨리 잠에서 깨어나는 기

면증 환자의 졸음증은, 수면과 각성을 정상적으로 일정 시간 유지할 수 없음을 나타낸다. 또한 탈력발작, 수면마비, 입면시 환각은 정상 렘수면동안 관찰되는 현상들이 분리되어(associated REM sleep) 각성 중에 발생하는 증상들이다.

#### 2) 렘수면 분리 현상 (REM sleep dissociation phenomena)

렘수면 무긴장증(REM sleep atonia)는 교뇌 그물체(pontine reticular formation)의 그물교뇌핵(nucleus reticularis pontis)에 있는 콜린수용체 뉴런(cholinceptive neurons)의 활성화에 의해 발생한다.<sup>25</sup> 이 뉴런들은 연수로 연결되어 글라이신 사이신경세포(glycinergic interneurons)를 활성화를 시켜 운동뉴런을 억제한다. 감정적 변화에 의해 발생하는 탈력발작은 변연계와 교뇌 핵간의 상호작용과 관련이 있다고 추측된다. 편도의 뉴런은 강한 감정상태일 때 활성화가 되며, 편도를 자극하면 교뇌의 렘-시작 세포(REM-on cell)인 LDT/PPT 핵(lateral dorsal tegmental/pedunculopontine tegmental nucleus)으로 가는 신경지배가 증가하면서 렘수면이 증가한다.<sup>26</sup> 기면증 개 실험에서 감정 변화 동안과 그 직전에 편도의 뉴런이 활성화되어 편도와 렘수면-시작세포간의 관계가 탈력발작을 유발할 것으로 추정했으나,<sup>27</sup> 아직 사람 기면증에서는 입증되지 않았다.

#### 3) 유전적인 측면 (Genetic aspects)

가족적으로 기면증이 발생할 가능성은 약 1%이며, 99%의 기면증은 산발적(sporadic)으로 발생한다.<sup>28</sup> 일란성 쌍둥이 중 한 명이 기면증 환자일 때 나머지 한 명이 기면증에 걸릴 가능성은 25% 정도이다.<sup>29</sup> 그러나 기면증 환자의 1 세대 친척들에서 기면증이 발생할 가능성은 대략 1~2%이며, 일반인들보다는 40배나 높은 수치이다.<sup>30</sup> 이 결과들은 유전적 요인도 기면증 발달에 관여한다는 증거가 된다.

#### 4) 사람백혈구항원 복합체 (Human leukocyte antigen, HLA)와의 관련성

저 해상 혈청학 검사기법(low-resolution serologic technique)을 이용하여 기면증이 사람백혈구항원 제 2형(Human leukocyte antigen, HLA class II)인 DR<sub>2</sub>, DQ<sub>1</sub>와 연관이 있다고 보고되었다. 그러나 그 연관성은 인종에 따라 다양했는데, DR<sub>2</sub>는 모든 일본인 기면증 환자에서 존재했지만, 백인에서는 90~95%, 미국 흑인에서는 60%에서 발견되었다.<sup>31,32</sup> 좀 더 발전한 고해상 혈청학검사기법을 통해 사람백혈구항원 제 2형(DR<sub>2</sub>, DQ<sub>1</sub>)의 DQ<sub>1</sub> 아형이 발견되었으며, 이 DQB1\*0602는 특발성 기면증(idiopathic narcolepsy)과 강하게 연관되어 있음

이 보고되었다.<sup>33,34</sup> 그러나, DQB1\*0602 양성인 사람들의 99% 이상은 기면증을 갖고 있지 않다는 점은 이 대립인자(allele)의 낮은 특이도를 반영한다고 할 수 있다. DQB1\*0602는 12%의 백인 환자와 38%의 미국 흑인환자에서 발견되었다.<sup>33,34</sup>

### 5) 시상하부의 신경펩타이드 Hypocretin/Orexin

최근 두 연구자 그룹이 거의 동시에 발견한 새로운 신경펩타이드는 뒤 가 시상하부(posterior and lateral hypothalamus)에서만 존재한다. 한 그룹은 이 펩타이드가 식욕에 관여하므로 "orexin"이라고 명명했고,<sup>35</sup> 또 다른 그룹은 secretin이라는 호르몬과 유사하다고 하여 "hypocretin"이라고 이름 붙였다.<sup>36</sup> Hypocretin을 함유하는 신경펩타이드는 시상하부라는 작은 뇌 부위에만 존재하지만, 이 신경펩타이드는 각성을 증진시키는 아민성과 콜린성 신경영역을 포함하는 중추신경계 전체에 광범위하게 투사한다.<sup>1,37,38</sup> 아민성과 콜린성 신경영역에는 hypocretin 수용체가 많이 분포하며, 흥분성 배위자 결합(ligand binding)을 갖고 있다.<sup>39</sup> Hypocretin의 역할은 각성을 증진시키고 렘수면을 저해하는 것으로 알려져 있다.<sup>39</sup> 1999년 Lin 등은 개 기면증에 관여하는 hypocretin 수용체-2 유전자의 결손(deletion)을 발견했다.<sup>40</sup> 최근 신경병리 연구를 통해서 사람 기면증에서의 hypocretin의 역할이 많이 연구되었다. Peyron 등은 6명의 기면증 환자들 냉동 뇌 조직을 in situ hybridization 과정을 거쳐 hypocretin-함유 세포의 위치를 뇌 지도화했다.<sup>41</sup> Thannickal 등도 면역조직화학기법과 항원 검색 기술(antigen retrieval technique)을 이용하여 4명의 부검한 기면증 환자의 뇌에서 hypocretin이 많이 감소되었음을 발견했다.<sup>42</sup> 이 연구 결과들은 사람 기면증 환자의 뇌에서도 hypocretin 생성이 소실되었음을 나타낸다. 기면증의 증상이 청소년기부터 나타나고, 천천히 진행하다가 어느 정도 지나면 안정화되는 것으로 보아 hypocretin의 소실은 출생 후부터 시작되는 것으로 추측된다. 기면증이 특정 HLA 아형과 관련이 있다는 점은 hypocretin 소실이 신경 퇴행성 변화보다는<sup>42</sup> 자가면역 과정에 의한 결과라는 주장을 뒷받침하지만<sup>43</sup> 아직 직접적인 증거는 없다.

## 그 외 수면과다증을 유발하는 질환들

### 1. 특발성 수면과다증 (Idiopathic hypersomnia)

Idiopathic central nervous system hypersomnia, Essential

narcolepsy, Non-REM sleep narcolepsy, functional hypersomnia 이라고도 부른다. 이 질환은 수면시간이 정상이거나 약간 길어져 있고 난렘수면(non-REM sleep)이 정상보다 1~2시간 이상 길어져 있으며,<sup>5</sup> 밤에 깨어나지 않고 오랜 시간 잠을 자도 아침에 일어나기 힘들어한다(sleep drunkenness). 환자들은 밤잠이나 낮잠을 자고 나도 상쾌하지 않다고 호소한다. 많은 환자들이 기면증 유사증상인 수면발작을 보이며, 자는 동안 거의 깨어나지 않고, 중추신경자극제에 좋은 치료 효과를 보인다.<sup>44</sup>

그러나 야간수면다원검사와 다중수면잠복기검사로 특발성 수면과다증을 진단하기 어려운 경우가 많다. 자발적으로 길어져 있는 야간 수면 시간과 낮잠 시간을 확인하기 위해서는 24시간 지속적인 수면다원검사가 도움이 될 수 있다. 특발성 수면과다증에 규정화된 진단 기준이 없기 때문에 기면증이나 수면무호흡증의 기준에 맞지 않는 수면과다증 환자를 무조건 특발성 수면과다증으로 진단하는 경우가 많다. 따라서 수면과다증을 유발할 수 있는 다음의 질환들과 세심한 감별 진단이 필요하다.

- 상기도 저항증후군(Upper airway resistance syndrome)
- 탈력발작을 동반하지 않는 기면증(Narcolepsy without cataplexy)
- 정신과 질환과 관련되어 있는 수면과다증(Hypersomnia associated with mental disorder)
- 사고 후 수면과다증(Posttraumatic hypersomnia)
- 원인 미상의 교통수두증(Communicating hydrocephalus of unknown etiology)
- 바이러스 감염 이후 발병한 수면과다증(Hypersomnia following a viral infection such as pneumonia, mononucleosis or Guillian-Barre syndrome)
- 만성 피로증후군(Chronic fatigue syndrome)
- 통증 등의 내과적 증상에 의해 분절된 야간 수면(Pain or other medical symptoms responsible for fragmented sleep at night)
- 수면부족증후군(Insufficient sleep syndrome)
- 지연성 수면위상증후군(Delayed sleep phase syndrome)
- Long sleepers(healthy hypersomniacs)

### 2. 반복적 수면과다증 (Recurrent hypersomnia)

수 주에서 수 개월을 간격으로 발생하는 반복적인 수면삽화를 특징으로 한다.<sup>5</sup> 가장 잘 알려진 반복적 수면과다증은 Klein-Levin 증후군으로, 지나치게 먹고 많이 잠을 자면서 주

로 청소년기 남아에서 호발한다<sup>45</sup>고 알려져 있지만, 남녀의 발생 비율은 같다.<sup>5</sup> 삽화 사이에는 정상적인 식욕과 수면-각성주기를 보인다. 수면과다증 삽화는 수 일에서 수 주까지 지속하기도 한다. 삽화동안에는 18~20시간동안 잠을 자며, 식사를 하거나 화장실을 갈 때만 일어난다. 환자들은 혼돈(disorientation), 기억력 감퇴, 우울한 기분, 안절부절못함, 때로는 공격적이고 충동적인 행동을 보인다. 삽화 동안이나 직후에 과성욕 행동(hypersexual behavior)을 나타낼 수도 있다. 이 행동들은 일시적인 시상하부의 기능장애를 나타내는 것으로 추측하고 있다.<sup>5</sup> 통상적으로는 수면과다증이 반복되다가 결국 소실된다. 주로 지지적 치료(supportive therapy)를 하며, 지속적인 치료 효과를 보이는 특정 방법은 아직 알려지지 않았다. 최근 몇 명의 Klein-Levin 증후군 환자들에게 리튬 치료를 시행하여 특별한 부작용 없이 단기적인 효과(정동장애의 예방, 수면과다증 삽화 빈도의 감소)가 있었다는 연구들이 보고되었지만, 아직 약물의 투여용량과 사용 기간 및 장기간 복용시의 효과 등에 대해선 알려진 바 없다.<sup>46,47</sup>

### 3. 외상 후 수면과다증(posttraumatic hypersomnia)

사고로 중추신경계를 다친 후 회복되면서 수면과다증이 발생하는 경우이다.<sup>5,48</sup> 이 질환은 사고 전과 비교하여 뚜렷한 수면-각성 주기의 변화가 있어야 한다. 두통, 피로, 집중력 장애, 기억력 감퇴 등이 동반할 수 있다. 가장 흔한 임상 코스는 사고로 코마(coma) 상태에 있다가 이후 의식을 회복하

면서 객관적인 수면과다증이 발생하고 이 후 수 주에서 수 개월에 걸쳐서 점차 호전되는 양상이다. 대개 졸음증의 심한 정도와 기간은 사고 당한 정도에 비례한다. 잠재적인 의료분쟁의 소지가 있기 때문에 신중하고 체계적인 진단이 필요하다.<sup>49</sup>

## REFERENCES

1. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
2. Mignot E, Chen W, Black J. On the value of measuring CSF hypocretin-1 in diagnosing narcolepsy. *Sleep* 2003;26:646-649.
3. Draganski B, Geisler P, Hajak G, Schuierer G, Bogdahn U, Winkler J, et al. Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat Med* 2002;8:1186-1188.
4. Joo EY, Tae WS, Kim JH, Kim BT, Hong SB. Glucose hypometabolism of hypothalamus and thalamus in narcolepsy. *Ann Neurol* 2004;56:437-440.
5. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association. 1997;1-52.
6. Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992;42:34-43.
7. Wise MS. Narcolepsy and other disorders of excessive sleepiness. *Med Clin N Am* 2004;88:597-610.
8. Kales A, Soldatos CE, Bixler EO, Caldwell A, Cadieux RJ, Verrechio JM, et al. Narcolepsy-Cataplexy: II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol* 1982;39:169-171.
9. Parkes D. Sleep, its disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1985;20-83.
10. Aldrich MS. Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:2-7.
11. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17:17-20.
12. Vossler DG, Wyler AR, Wilkus RJ, Gardner-Walker G, Vlcek BW. Cataplexy and monoamine oxidase deficiency in Norrie disease. *Neurology* 1996;46:1258-1261.
13. Stahl SM, Layzer RB, Aminoff MJ, Townsend JJ, Feldon S. Continuous cataplexy in a patient with a midbrain tumor: the limp man syndrome. *Neurology* 1980;30:1115-1118.
14. Hartse KM, Zorick FJ, Sicklesteel JM, Roth T. Isolated cataplexy: a familial study. *Henry Ford Hosp Med J* 1988;36:24-27.
15. Malik S, Boeve BF, Krajin LE, Silber MH. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001;57:539-541.
16. Clavelou P, Tournilhac M, Vidal C, Georget AM, Picard L, Merienne L. Narcolepsy associated with arteriovenous malformation of the diencephalon. *Sleep* 1995;18:202-205.
17. Manni R, Politini L, Nobili L, Ferrillo F, Livieri C, Veneselli E, et al. Hypersomnia in the Prader-Willi syndrome: clinical-electro-

**Table 1.** Approach to diagnostic narcolepsy<sup>7</sup>

1. Through history and physical examination with attention to potential sleep problems or disorders other than narcolepsy that may cause sleepiness, or coexist with narcolepsy
2. Sleep log (typically performed over a 2-week period)
3. Overnight polysomnography and Multiple sleep latency test(MSLT)
4. Minimal diagnostic criteria\*
  - Chronic excessive daytime sleepiness and unequivocal cataplexy, or
  - Chronic excessive daytime sleepiness plus other associated features of narcolepsy (sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, disrupted sleep, automatic behaviors), and mean sleep latency on MSLT less than 5 minutes and two or more sleep-onset REM episodes, and
  - No other medical or psychiatric disorder that accounts for symptoms.
5. HLA typing is of limited usefulness because the subtypes associated with narcolepsy are relatively common and not specific to narcolepsy.

\* Adapted from American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1997.

- physiological features and underlying factors. *Clin Neurophysiol* 2001;112:800-805.
18. Martinex-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, Genis D, Marti MJ, Santamar 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.
  19. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an American Sleep Disorders Association Report. *Sleep* 1997;20:423-487.
  20. Carskadon MA, Dement WC, Miltner MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test(MSLT): a standardized measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-524.
  21. Aldrich MS, Chervin RD, Marlow BA. Value of the multiple sleep latency test(MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-629.
  22. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsys borderland. *Neurology* 1993;43:55-60.
  23. Mignot E, Chen W, Black J. On the value of measuring CSF hypocretin-1 in diagnosing narcolepsy. *Sleep* 2003;26:646-649.
  24. Broughton R, Valley V, Aguirre M, Roberts J, Suwalski W, Dunham W. Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: a laboratory perspective. *Sleep* 1986;9:205-215.
  25. Hishikawa Y, Shimizu T. Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Adv Neurol* 1995;67:245-271.
  26. Simon-Arceo K, Ramirez-Salado I, Calvo JM. Long-lasting enhancement of rapid eye movement sleep and pontogeniculooccipital waves by vasoactive intestinal peptide microinjection into the amygdala temporal lobe. *Sleep* 2003;26:259-264.
  27. Gulyani S, Wu MF, Nienhuis R, John J, Siegel JM. Cataplexy related neurons in the amygdala of the narcoleptic dog. *Neuroscience* 2002;112:355-365.
  28. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:16-22.
  29. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted county, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25:197-202.
  30. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989;2:1376-1379.
  31. Honda Y, Asaka A, Tanimura M, Furusho T. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with a narcolepsy or hypersomnia proband. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution.: Raven Press; New York,1983;187-199.
  32. Neely S, Rosenberg R, Spire JP, Antel J, Arnason BG. HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 1987;37:1858-1860.
  33. Rogers AE, Meehan J, Guilleminault C, Grumet FC, Mignot E. HLA DR15(DR2) and DQB1\*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology* 1997;48:1550-1556.
  34. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-699.
  35. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
  36. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:322-327.
  37. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin(orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
  38. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulations. *Cell* 1999;98:437-451.
  39. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001;435:6-25.
  40. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin(orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-376.
  41. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brain. *Nat Med* 2000;6:991-997.
  42. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474.
  43. Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: Clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105.
  44. Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia: a series of 42 patients. *Brain* 1997;120:1423-1435.
  45. Critchley M, Hoffman HL. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger(Klein-Levin syndrome). *BMJ* 1942;137-139.
  46. Muraatori F, Bertini N, Masi G. Efficacy if lithium treatment in Klein-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002;17:232-233.
  47. Poppe M, Friebel D, Reunel U, Todt H, Koch R, Heubner G. The Klein-Levin syndrome- effects of treatment with lithium. *Neuropediatrics* 2003;34:113-119.
  48. Guilleminault C, Faull KF, Miles L, van den Hoed J. Posttraumatic excessive daytime sleepiness: a review of 20 patients. *Neurology* 1983;33:1584-1589.
  49. Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Phillip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology* 2000;54:653-659.