

治療에 反應한 特發性 中樞性 睡眠過多症 5例 分析

Successful Treatment of Five Cases of Idiopathic Central Nervous System Hypersomnia

윤인영*, 정도연**

In-Young Yoon, M.D.*, Do-Un Jeong, M.D.**



Abstract

The authors studied 5 cases of idiopathic CNS hypersomnia who visited Division of Sleep Studies, Seoul National University Hospital in 1995. Detailed medical history was taken and nocturnal polysomnography(NPSG), multiple sleep latency test(MSLT) and human leukocyte antigen(HLA) typing were performed. Neither cataplexy nor hypnagogic hallucination was reported in all cases and in NPSGs, there were tendencies of increased sleep period time and decreased slow wave sleep time. In MSLT, all the subjects showed average sleep latencies less than 8 minutes without sleep-onset rapid eye movement period(SOREMP). In HLA typing, some correlation between idiopathic CNS hypersomnia and HLA DR4 was observed. In contrast to previous reports, overall treatment response with methylphenidate was remarkable. Therefore, the authors suggest that patients suspected of idiopathic CNS hypersomnia be actively evaluated and treated with rather optimistic perspective.

Key words: Idiopathic central nervous system hypersomnia, Human leukocyte antigen, Methylphenidate

Sleep Medicine and Psychophysiology 4 (1) : 89-95, 1997

서론

특발성 중추성 수면과다증(idiopathic CNS hyper-

somnia, 이후 특발성 수면과다증)은 수면 무호흡증(sleep apnea syndrome), 기면병(narcolepsy), 주기적 사지운동증(periodic limb movements during sleep)등

* 용인정신병원, ** 서울대학교 의과대학 정신과학교실 및 서울대학교병원 수면다원검사실

* Yong-In Mental Hospital, Yong-In, ** Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, and Division of Sleep Studies, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

과 함께 주간 졸림증을 초래하는 대표적 질환이다 (1). 임상증상을 살펴보면 수면 무호흡증이나 주기적 사지운동증과는 달리 야간수면장애를 보이지 않으며 기면병에서 주간졸림증과 동반되는 탈력발작(cataplexy), 수면마비(sleep paralysis), 입면환각(hypnagogic hallucination)등이 관찰되지 않는 것이 특징이다. 한편 두부외상, 뇌종양, 뇌염, 요독증 등의 뚜렷한 기질적 원인을 알 수 없다는 점에서 증후성 수면과다증(symptomatic hypersomnia) 혹은 2차성 수면과다증(secondary hypersomnia)과 구분된다(2). 이러한 특발성 수면과다증은 치료하지 않고 그대로 둘 경우 사회생활이나 가정생활에서 심각한 문제를 초래할 수 있음에도 불구하고 수면의학의 역사가 일천한 국내상황에서 진단 및 치료가 제대로 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이에 저자들은 1995년 일년동안 주간 졸림증을 주소로 서울대학교 병원 신경정신과 수면클리닉에 내원한 환자중 병력청취와 야간 및 주간 수면다원검사를 통하여 증후성 수면과다증으로 확인된 환자 5명의 임상양상, 검사소견, 치료반응 등을 보고하고자 한다. 이를 통해 특발성 수면과다증에 대한 관심을 환기시키고 나아가 이 질환의 병태생리를 이해하고 규명하는 계기를 마련하고자 한다.

증례

증례 1

17세 남자환자로 약 10년전 부터 '잠을 많이 잔다'고 하였으며 중학교에 입학하면서 이러한 주간 졸림증세가 심해졌는데 친구들과 놀 때나 대화중에는 그런대로 견딜만했지만 수업시간에는 자신도 모르게 잠이 들곤 하였다. 병력상 탈력발작이나 입면환각은 부인하였으나 수면마비는 몇 차례 있었다. 잠을 꼭 자고 나도 개운하지 않으며 아침에 일어나기가 힘들었다. 가족력상 아버지의 경

우 사회생활에 지장이 있을 정도는 아니었지만 잠이 많아서 고생하다가 차차 나아지고 있다고 하였고 전반적으로 친가쪽이 잠이 많았다.

증례 2

35세 남자환자로 약 14년전부터 시작된 '자주 준다'는 증상을 주소로 내원하였으며 아침시간과 저녁시간에 특히 졸리고 잠을 참으려 해도 억제되지 않는다고 하였다. 항상 머리가 멍한 상태라고 하였고 술을 일주일에 세 번 정도 자주 먹는 편으로 술을 먹을 때만 코를 골고 평상시에는 코를 골지 않는다고 하였다. 탈력발작, 입면환각, 수면마비는 모두 부인하였으며 가족력상 수면과다증세도 부인하였다. 정신상태검사시 우울증세에 관해서도 부인하였다.

증례 3

30세 남자환자로 15년전 중학교 무렵부터 '잠을 많이 잔다'는 증세를 보였다. 야간수면은 잘 이루었으며 낮시간중에 오전, 오후 한 차례씩 몹시 졸렸으며 깨기 위해 다리에 피멍이 들도록 꼬집기도 하였으나 별 도움이 되지 않았고 1시간 가량 잠을 자고 난 뒤에야 개운해졌다. 탈력발작, 입면환각, 수면마비는 모두 부인하였고 코골음, 수면무호흡증상, 우울증상 등도 관찰되지 않았다.

증례 4

45세 여자환자로 3년전부터 많이 졸린다는 것을 주소로 방문하였다. 본래 잠을 많이 자는 체질이기는 하였지만 별 문제없이 지내다가 남편과의 문제로 스트레스를 받은 후에 수면과다증상을 보이기 시작하였다. 야간 수면은 7-8시간정도로 충분하였으나 낮시간에는 거의 항상 졸린 상태이어서 운전하다가도 졸고 강의를 거의 들을 수가 없는 정도이었다. 탈력발작이나 입면환각은 부인하였으나 수면마비는 수면과다증세가 있기 전부터 몇 차례

있었다고 한다. 가족력상 아버지가 잠이 많은 편이었다. 코골음이나 수면무호흡증상은 부인하였고 정신상태검사상 남편문제 때문에 약간 불안하고 초조해보이기는 했으나 우울해 보이지는 않았다.

수면과다증상을 보인다고 하였고 고모도 잠이 많다고 하였다.

증례 5

32세 여자환자로 '졸리고 피곤하다'는 증상이 10년이상 되었고 학창시절시 수업시간에 졸지는 않았지만 혼자서 공부를 하려고하면 몹시 졸려서 고생하였으며 누으면 바로 잠이 들었다고 한다. 오후활동시에는 문제가 없었으나 오전시간에 졸림정도가 심하여 활동에 지장을 많이 받았다. 탈력발작, 입면환각, 수면마비는 모두 부인하였고 졸림증세로 인해 의욕이 떨어진다고는 하였으나 특별히 우울증상을 호소하지는 않았다. 가족력상 어머니가

검사소견 및 치료경과

첫 내원당시 실시한 이학적 검사와 신경학적 검사상 5명의 환자모두에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 모두에서 야간수면다원검사(nocturnal polysomnography, NPSG), 입면잠복기 반복검사(multiple sleep latency test, MSLT), 주 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC or human leukocyte antigen, HLA)검사를 시행하였다.

야간수면다원검사상 모두에서 임상적으로 유의한 정도의 수면무호흡증이나 주기적 사지운동증은

Table 1. Nocturnal polysomnography(NPSG) and multiple sleep latency test(MSLT) findings of the five subjects with idiopathic hypersomnia.

Subject No	Sleep parameters					
	SPT	SE	SL	REML	TSWST*	SL in MSLT
1	409.5 (457.0)	89.0 (94.0)	6.0 (17.0)	187.0 (133.8)	18.8 (23.0)	4.3
2	472.5 (427.9)	73.0 (97.0)	11.0 (5.9)	165.5 (85.4)	11.0 (12.5)	6.4
3	489.0 (424.6)	95.0 (95.0)	2.5 (14.6)	73.5 (88.3)	0.1 (20.8)	5.4
4	480.0 (432.3)	96.0 (96.0)	9.5 (7.8)	99.0 (82.3)	6.7 (12.1)	1.3
5	462.0 (433.3)	76.0 (96.0)	30.5 (9.8)	65.0 (78.7)	12.3 (14.0)	5.6

SPT: sleep period time(min), SE: sleep efficiency(%), SL: sleep latency(min), REML: REM latency(min)

TSWST: total slow wave sleep time(%) computed as percentage of the total sleep time.

Numbers in the parenthesis mean normative data (refer to Williams RL, Karacan I, and Hirsch CJ. Electroencephalography of Human Sleep : Clinical Applications. New York : Wiley, 1974).

*p<0.05 : Sleep parameters compared between subject and normative data by Wilcoxon signed rank test.

관찰되지 않았다. 통계분석은 SPSS for Windows release 5.0.2를 사용하였는데 수면시간, 수면효율, 수면잠복기, 렘수면잠복기, 서파수면시간비율에 관하여 Wilcoxon signed rank 검증을 실시하여 정상치와 환자간의 수면구조를 비교분석하였다(표 1). 그 결과 환자군에서 서파수면시간비율의 감소만이 유일하게 유의한 차이를 나타내었다($p < 0.05$).

입면잠복기 반복검사에서는 5명 모두에서 입면시 렘수면(sleep-onset REM period, SOREMP)이 단 한 차례도 관찰되지 않았으나 입면 잠복기의 평균은 모두 8분 미만(표 1)으로 주간졸림증에 합치되는 소견을 보였다. 각 환자의 4차례 입면잠복기 반복검사시 나타난 소견은 그림 1에서 보는 바와 같았다.

주 조직적합성 복합체검사에서는 기면병에서 특징적으로 관찰되는 DR2, DQ1이 모두 나타나는 환자는 없었으며 DR5와의 연관성이 2명에서, DR4와의 연관성이 3명에서 관찰되었다(표 2).

치료경과를 살펴보면 환자의 주간 졸림증 정도와 그 발생시각을 고려하여 1일 methylphenidate 10-40 mg을 투여하였으며 내성 발생을 방지하기 위해 1주일일에 1회정도 약물휴일(drug holiday)을 갖도록 하였

다. 모든 환자들이 투여후 주간 졸림증상이 신속하게, 현저히 호전되었음을 보고하였으며 그에 따라 학교생활, 사회생활에서 졸림증으로 인한 장애가 상당히 개선되었다고 하였다. 추적기간이 1년미만인 시점에서 내성에 관한 보고는 없었다.

토 론

특발성 수면과다증의 진단은 그 특성상 임상적으로는 주간졸림증을 초래하는 제반 질환들을 배제한 후에 내리게 되는 배제진단(exclusion diagnosis)이며 야간수면다원검사와 입면잠복기반복검사를 통해 확진하게 된다(3). 특발성 수면과다증으로 진단하기 위해서는 우선 수면무호흡증, 기면병, 주기적 사지운동증 등의 수면질환을 배제해야 하며 특히 기면병과의 감별진단에서 야간수면다원검사, 입면잠복기 반복검사, 그리고 주 조직적합성 복합체검사가 매우 중요하다. 이는 기면병의 경우 졸림증과 기타 탈력 발작, 입면후 환각, 수면마비 등의 동반증상이 같은 시기에 발생하는 경우는 드물고 대개 졸림증이 제일

Table 2. Human leukocyte antigen(HLA) findings of the five subjects with idiopathic CNS hypersomnia.

Subject No	HLA antigens			
	DR15/DR16 †	DQ1	DR11/DR12 ‡	DR4
1	(-)/(-)	(-)	(-)/(+)	(+)
2	(-)/(-)	(-)	(-)/(-)	(+)
3	(-)/(-)	(-)	(-)/(-)	(+)
4	(-)/(-)	(-)	(+)/(+)	(-)
5	(-)/(-)	(+)	(-)/(-)	(-)

† HLA-DR2 subdivided into HLA-DR15 and HLA-DR16.

‡ HLA-DR5 subdivided into HLA-DR11 and HLA-DR12.

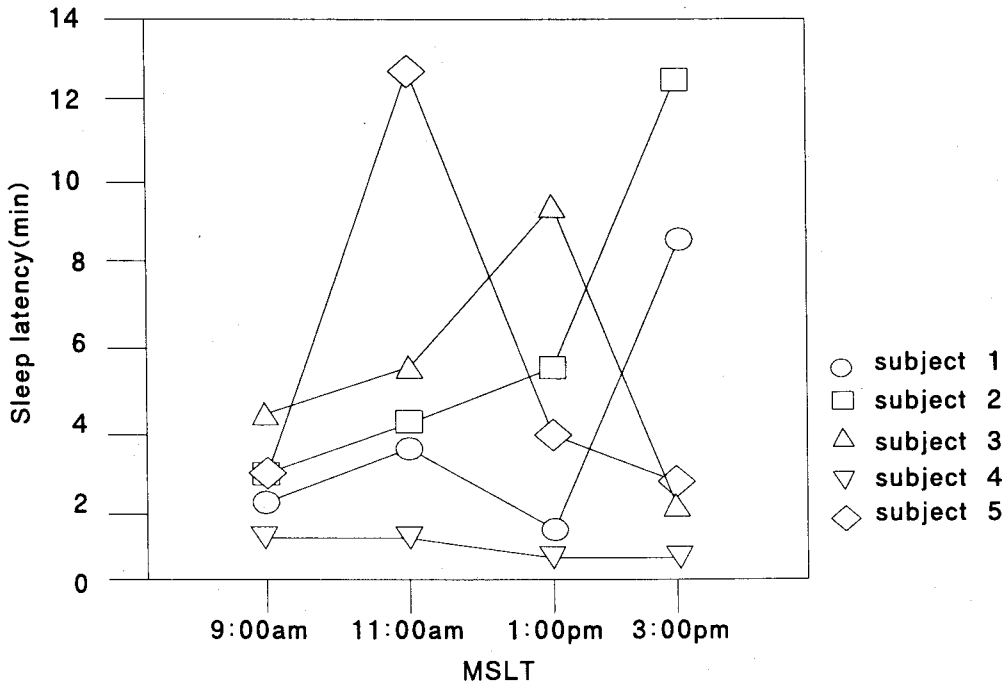


Fig 1. MSLT findings of the five subjects with idiopathic CNS hypersomnia

먼저 나타나기 때문이다(4). 이에 따라 특발성 수면과다증과 기면병의 초기임상양상은 상당히 유사할 수 있으므로 야간수면장애여부, 입면시 렘수면발생유무, HLA DR2/DQ1을 반드시 확인해야 한다. 한편 이러한 수면질환이외에도 두부외상, 진행성 수두증(progressive hydrocephalus), 뇌종양 등의 신경계 질환과, 우울증이나 심리적 요인에 의한 졸림증을 반드시 고려해야 한다(5). 이번 증례보고에서 언급되지는 않았지만 특발성 수면과다증환자에서 편두통의 성격, 기립성 저혈압, 현기증, Raynaud형태의 손발이 차가운 증상등 여러가지 자율신경계 부조현상이 나타난다(3,6). 특발성 수면과다증의 발병시기는 사춘기 혹은 20대 초반으로 알려져 있는데, 이 시기에 긴장과 스트레스를 야기하는 많은 변화가 일어나기 때문이라고 설명된다(6).

본 증례보고에서도 3명의 환자가 사춘기 혹은 20대 초반에 발병했으며 대상 4의 경우 늦은 나이에 발병했지만 스트레스와 연관된 것이 주목할 만하다.

특발성 수면과다증 환자의 야간수면은 수면시간이 정상인에 비해서 약간 길어지거나 입면잠복기가 짧아지는 경향에도 불구하고(6) 렘-비렘주기나 각 수면단계의 구성면에서 수면 무호흡증이나 기면병과는 달리 정상 수면구조를 보인다고 알려져 있다(7). 이번 증례보고에서도 통계적 유의성은 없었지만 전반적으로 수면시간이 약간 증가한 것이 관찰되었는데 일반적으로 수면지속속도가 늦은 아침까지 지속됨에 따라 특발성 수면과다증 환자는 아침에 몹시 일어나기 힘들어 하며 아침에 일어날 때에 수면에 취한 상태 (sleep drunkenness)에서 혼돈(confusion), 지남력 상실(disorientation), 운동기능조

절장애(poor motor coordination) 등을 보인다(8). 본 증례들에서도 수면효율, 입면잠복기, 렘수면잠복기 등의 수면변인에서는 예상했던 대로 정상인과 유의한 차이를 보이지 않았다. 대상 2, 5에서 수면효율이 감소하고 수면잠복기가 길어져 있는 것은 감지기착용의 불편감과 첫날밤 효과(first night effect)에 기인하는 것으로 생각할 수 있으며 이들에서도 야간수면분절은 관찰되지 않았고 정상수면구조를 보였다. 서파수면이 정상인에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되어 나타났으나 대상 3을 제외하고는 큰 차이를 보이지 않았으며 대상수가 제한된 본 연구에서 어떤 결론을 내리기에 는 무리가 있을 것으로 판단된다.

입면잠복기 반복검사상 기면병에서 특징적인 입면시 렘수면은 관찰되지 않았고 평균수면잠복기가 8분 미만으로 주간졸림증에 부합되는 소견을 보였다. 기면병과 특발성 수면과다증의 입면잠복기를 비교한 연구를 보면 기면병에서 수면잠복기가 더 짧다고 하며(3), 이러한 결과는 특발성 수면과다증 환자가 기면병 환자에 비해 식사, 대화중과 같은 상황에서 졸음을 어느 정도 견딜 수 있다는 임상소견과 합치된다. 그러나 졸린 정도가 기면병과 특발성 수면과다증을 구분하는 절대적 기준이 되기는 어려우며 예를 들어 대상 4의 경우 평균수면잠복기가 2분 미만으로 매우 짧아 기면병을 의심해 볼 수도 있으나 앞에서 제시된 바와 같이 탈력발작의 병력이 없고 입면시 렘수면이 관찰되지 않았으며 주조직적합성 검사에서도 DR2/DQ1이 관찰되지 않았으므로 오히려 특발성 수면과다증에 해당되는 것으로 생각된다.

특발성 수면과다증의 원인에 관해서는 우선 유전적, 생화학적 측면에서 생각해 볼 수 있다. 유전적 측면에서는 기면병에서와 같이 여러 연구자들이 주 조직적합성 복합체의 유전자계에 많은 관심을 기울여 왔으며 HLA Cw2(3), HLA DR5(9,10)와의 관련성이 어느 정도 알려져 있다. 이번 증례보고에서

는 5명중 3명에서 가족적 성향을 관찰할 수 있었으며 HLA DR5보다는 HLA DR4와의 연관성을 5명중 3명에서 관찰할 수 있었다. HLA DR4의 경우 정상 한국인의 20%정도에서 관찰되는 항원으로(11) 추후의 연구에서는 특발성 수면과다증과 HLA DR4와의 연관성을 좀 더 살펴보아야 할 것이다.

생화학적 측면에서는 특발성 수면과다증의 졸림증을 기면병의 졸림증과 같은 기전으로 설명하려는 시도들이 있다. 뇌척수액에서 도파민이 감소한 반면 그 대사물인 homovanilic acid(HVA)농도는 정상조건을 보이기 때문에 도파민대사는 정상적으로 이루어지나 도파민의 분비가 감소하거나 재흡수가 촉진되어 도파민수용체의 자극이 감소된 것으로 생각할 수 있다. 또한 졸림증의 치료시 암페타민이 효과가 있고 L-DOPA가 효과가 없다는 사실은 도파민신경계 자체는 손상되지 않았지만 도파민계의 활성화에 문제가 있는 것으로 추측할 수 있다(12). 한편 수면, 각성에 중요한 영향을 미칠 것으로 기대되는 노르에피네프린이나 세로토닌과의 관계에 대해서는 정상인과 차이를 보이지 않는다고 하였다(12,13). 따라서 시냅스에서 이미 저장된 도파민을 포함한 카테콜라민의 방출을 촉진하는 암페타민계 약물이 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다(14).

본 증례보고에서 가장 의미있는 점은 기존의 여러 연구보고(3,5,6,15)에서 특발성 수면과다증에 대한 중추신경자극제 효과가 기면병에 비해 실망스럽고 부작용도 많이 나타난다고 보고하고 있는 반면 본 증례에서 언급된 5명 모두 methylphenidate 투여에 상당히 만족스러운 효과를 나타냈다는 것이다. 병력청취, 수면다원검사와 입면잠복기반복검사를 통해서 특발성 수면과다증을 확증한 상태로, 진단상의 오류는 배제할 수 있기에 본 증례들의 치료결과는 상당히 고무적이다. 향후 주관적 보고뿐만 아니라 객관적인 평가도구도 같이 사용하여 좀 더 장기적으로 치료효과를 추적 평가해야 할 것으로 생각된다.

5명의 환자중 4명이 발병한 지 10년이 지나서야 내원하였고 다른 1명도 수년이 지나서야 병원을 방문하였다. 주간졸림증으로 인한 학습, 직업, 가정생활, 대인관계의 장애를 고려할 때 특발성 수면과다증의 진단과 치료가 신속하게 이루어지지 못하고 있는 점은 앞으로 수면의학분야가 적극적으로 해결해야 할 문제점이다. 특발성 수면과다증의 조기 진단 및 치료작업을 이루기 위한 대중홍보 및 수면의학전문의 교육이 시급하다고 판단된다.

중심 단어 : 특발성 중추성 수면과다증,
주 조직적합성 복합체,
Methylphenidate

REFERENCES

1. 윤인영. 수면과다증의 진단과 치료. 대한의학 협회지 1995 ; 38(8) : 947-956
2. Parkes JD. Daytime drowsiness. Lancet 1981 ; 28 ; 2(8257) : 1213-1218
3. Guilleminault C. Idiopathic central nervous system hypersomnia, in Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) : Principles and Practice of Sleep Medicine, 2nd ed, Saunders, Philadelphia, 1994 : 562-566
4. Guilleminault C. Narcolepsy syndrome, in Kryger MH, Roth T, Dement WC(eds) : Principles and Practice of Sleep Medicine, 2nd ed, Saunders, Philadelphia, 1994 : 549-561
5. Douglas. NT Investigation of the sleepy patient, in Cooper R(ed) : Sleep, 1st ed, Chapman & Hall, London, 1994 : 293-300
6. Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders : Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Kansas, Allen Press Inc, 1990 : 46-49.
7. Rechtschaffen A, Roth B. A polygraphic study of night sleep in patients with hypersomnia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1975;39(4):440
8. Roth B, Nevsimalova S, Rechtschaffen A. Hypersomnia with "sleep drunkenness". Arch Gen Psychiatry 1972 ; 26 : 456-462
9. Montplaisir J, Poirier G, DeMontigny C. HLA antigens in depression and hypersomnia. Biol Psychiatry 1990 ; 27(6) : 664-666
10. Montplaisir J, Poirier G, Decary F, Lebrun A. Association between HLA antigens and different types of hypersomnia. JAMA 1986 ; 255(17) : 2295-2296
11. 박명희. 한국인의 HLA. 임상병리학의 발전. 여문각 166-177
12. Montplaisir J, de Champlain J, Young SN, Missala K, Sourkes TL, Walsh J, Remillard G. Narcolepsy and idiopathic hypersomnia: biogenic amines and related compounds in CSF. Neurology 1982 ; 32 : 1299-1302
13. Faull KF, Guilleminault C, Berger PA, Barchas JD. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in narcolepsy and hypersomnia. Ann Neurol 1983 ; 13 : 258-263
14. Parkes D. Introduction of the mechanism of action of different treatment of narcolepsy. Sleep 1994 ; 17(8) : S93-S96
15. Matsunaga H. Clinical study on idiopathic CNS hypersomnolence. Jpn J Psychiatry Neurol 1987 ; 41(4) : 637-644