

모다피닐이 기면병 환자와 대조군의 임상 양상과 수면구조에 미치는 영향

The Effects of Modafinil on Clinical Features and Sleep Structure of Narcolepsy Patients and Healthy Controls

신흥범¹ · 정도연² · 김의중¹

Hong-Beom Shin,¹ Do-Un Jeong,² Eui-Joong Kim¹

■ ABSTRACT

Introduction: Excessive daytime sleepiness and cataplexy are key features of narcolepsy. Modafinil is psychostimulant used in the treatment of narcolepsy. In this study, we evaluated effects of modafinil on nocturnal sleep structure and sleep latency in multiple sleep latency test and clinical features.

Methods: Twelve narcoleptic patients (7 male, age: 22.9±2.6 yrs) were participated in the study. All of them had done nocturnal polysomnography (nPSG), multiple sleep latency test (MSLT), clinical symptoms scales and have repeated same procedure after taking 200 mg of modafinil. We have done linear mixed model analysis to describe effects of group, medication and nap time on these measures.

Results: Modafinil did not affect clinical scales except PSQI which had been reduced after medication. In this study, Modafinil reduced total sleep time, sleep efficiency and increased wake after sleep onset and percent of arousal during sleep in nocturnal polysomnography and prolonged mean sleep latency in multiple sleep latency tests in both group.

Discussion: Modafinil has stimulant effect of central nervous system but its effect on night sleep is less than other psychostimulants such as methylphenidate. We ascertained that modafinil affected total sleep time, sleep efficiency and percent of wake during sleep but did not effect on sleep structure. Modafinil was effective in the management of day time sleepiness. Modafinil can enhance alertness of control group without day time sleepiness. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2006 ; 13(2) : 67-74

Key words: Modafinil · Narcolepsy · Sleep structure.

67

서론

기면병은 과도한 주간졸림증과 탈력발작 등으로 환자의 삶의 질을 저하 시키는 수면질환이다. 유럽에서 일반 인구를 대상으로 한 연구에서는 유병률이 0.047% (1), 홍콩 거주

중국인의 연구에서는 0.034%이었다(2).

기면병 환자의 과도한 주간졸림증(excessive daytime somnolence)은 주의집중력, 작동 기억 및 다양한 고위 인지 기능 저하를 가져오고, 낮의 수행 기능을 저하해 사회적 적응을 어렵게 할 뿐 아니라 사고 및 재해를 일으킬 수 있다.

주간에 과도한 졸림증의 치료에는 암페타민(amphetamine), 메틸페니데이트(methylphenidate), 페몰린(pemoline), 모다피닐(modafinil) 등을 사용해왔다(3). 페몰린은 간 독성 때문에 잘 사용하지 않게 되었으며(4), 암페타민과 메틸페니데이트는 불안, 빈맥, 오심, 야간 수면 장애 등의 부작용을 일으키고, 남용과 의존의 소지가 있으며, 짧은 반감기 때문에 하루 2번 이상 반복적으로 투여해야 하는 단점이 있다(3).

가장 최근에 소개된 모다피닐(2-[diphenylmethyl-sulphiny] acetamide)은 약리학적으로 기존의 정신자극제(psychostimulant)와는 구분된다. 아직 명확하게 밝혀지지 않았

¹울지의대 정신과학교실 및 을지병원 신경정신과 수면의학연구소
Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine & Division of Sleep Study, Department of Psychiatry, Eulji General Hospital, Seoul, Korea

²서울대학교의과대학 및 서울대학교병원 수면의학센터
Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, and Center for Sleep and Chronobiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Corresponding author: Eui-Joong Kim, Department of Psychiatry, Eulji General Hospital, Hagye 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: (02) 970-8603, Fax: (02) 949-2356
E-mail: kim.euijoong@gmail.com

으나(3), 수면과 각성에 관여하는 뇌 부위의 GABA(gamma-aminobutyric acid) 조절과 관련이 있다고 알려졌다(5). 암페타민이 대뇌피질, 기저핵 등의 도파민 활성을 증가시켜 효과를 나타내지만, 모다피닐은 시상하부, 편도 핵의 중심부 등 피질 하(subcortical) 부위에 작용하며, 도파민 효현제(dopamine agonist) 복용 시 출현하는 상동적 행동과 운동능력 향진 등의 소견이 관찰되지 않는 것으로 보아 도파민 시스템과는 무관하다는 보고도 있다(6). 한편, 도파민 전달 유전자(dopamine transporter gene) 연구에 따르면 모다피닐과 암페타민의 각성 작용이 나타나려면 도파민 전달자 유전자가 필수적이라는 보고(7)가 있어 그 작용 기전에 대한 논란이 이어지고 있다.

모다피닐은 경구로 신속히 흡수되며, 투여 1.18시간 후 최고 혈장 농도에 도달하고(8), 반감기는 11~15시간이다(9). 모다피닐은 간에서 modafinil acid(2-[diphenylmethylsulfanyl] acetic acid)와 modafinil sulfone(2-[diphenylmethylsulfanyl] acetamide)로 대사되며(8), 대사 산물은 중추신경계에 작용하지 않는다(9). 기면병 치료 용량은 200~400 mg이며 반복 투여 시 2~4일 후에 항정상태에 도달하고, 일회성 투약과 반복 투약 시의 약물 동역학(pharmacokinetics) 특성은 유사하다(9-12).

모다피닐과 d-amphetamine의 정상인 야간 수면 구조에 대한 영향을 비교한 연구에 따르면, d-amphetamine은 수면유지장애를 유발하여 총수면 시간과 수면효율의 저하 및 2단계 수면과 렘수면의 저하를 가져왔으나, 모다피닐은 위약과 유의한 차이를 보이지 않았다(13).

아직 국내에서는 모다피닐이 수면 구조에 어떤 영향을 주는지 보고가 없으며, 기면병 환자와 정상인의 수면에 대한 영향이 같은 양상으로 나타나는지 다른 양상으로 나타나는지에 대한 보고도 전혀 없다. 따라서 이 연구에서는 모다피닐이 기면병 환자와 대조군의 임상 양상과 주간 및 야간 수면에 끼치는 영향을 비교하고 객관적으로 평가하고자 하였다.

연구 방법

1. 대 상

연구 참여 2주 이내에 어떤 약물도 복용하고 있지 않은 16세부터 30세까지의 기면병 환자 12명과 성별과 연령이 짝지워진 정상인 12명을 대상으로 하였다.

기면병 환자는 국제수면장애 분류기준(International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (14)의 기면병 진단 기준을 만족하며, 사회생활 및 직업기능에 중등도 이상의 장애를 유발하는 중등도 혹은 심한 정도의 주간졸림증을 호

모다피닐이 기면병 환자와 대조군의 임상 양상과 수면구조에 미치는 영향

소하는 환자들로서, 이전에 시행한 야간수면다원검사 및 주간입면시간반복검사(Multiple sleep latency test, MSLT)를 통해서 기면병으로 진단된 경우 혹은 상기 증상을 호소하여 본 연구의 기저연구에서 기면병으로 확진된 경우를 포함하였다.

이전에 다른 약물을 복용하고 있는 기면병 환자는 2주 동안 약물 제거 기간을 가진 후 연구에 참여하였다(15).

기저 야간수면다원검사 및 주간입면시간반복검사를 통해 호흡장애지수(RDI)가 5회/시간 이상인 호흡 관련 수면장애, 하지불안증후군, 주기성사지운동지수(PLMI)가 5회/시간 이상인 주기성사지운동증, 주간졸림증과 관련될 수 있는 의학적, 정신과적 질환의 증거가 있는 경우, 알코올을 포함한 물질 중독이나 남용의 병력, 정신과적 약물이나 탈력발작을 예방하기 위한 약물을 끊을 수 없는 경우, 기타 연구에 방해가 될 수 있는 약물을 복용하는 경우, 본 연구 과정에 동의하지 않거나 따를 수 없는 경우, 교대 근무를 하는 경우 등이면 본 연구에 참여시키지 않았다.

정상 대조군은 위의 배제 기준에 해당하지 않으며 의학적, 정신과적 질환의 병력이 없는 사람들이었다.

2. 디자인

수면 클리닉과 대중 매체 광고를 통해 기면병으로 이미 진단되었거나 기면병 증상을 호소하는 피험자를 모집하였다. 대조군은 대중 매체 광고를 통해 모집하였다. 모든 피험자는 병원 윤리 위원회의 승인을 받은 연구 계획과 동의서를 읽고 서명한 후 연구에 참여하였다.

피험자의 적합성 검사(screening test)에는 기면병 증상에 대한 문진, 의학적 병력, 신체 검진, 정신과적 면담을 이용한 정신과적 평가, 피츠버그 수면 장애 척도, 울랄리나(Ullanlinna) 기면병 척도, 아침형-저녁형 척도 등이 포함되었으며, 이를 바탕으로 대상군을 선별하였다. 선별된 대상군들은 첫 번째 검사 일정이 정해지면 시행 2주 전에 모든 약물을 중단하게 했으며, 하루 평균 8시간의 수면을 취하도록 했고, 검사 1주 전부터 수면일기를 작성하도록 하였다.

첫 번째 방문의 첫날 19:00에 피험자가 방문하였을 때, 수면 일기를 검토하여 검사에 영향을 줄 수 있는 점이 없는지 확인하였고, 수면-각성 주기 교란이 확인된 경우 검사를 연기하였다. 확인 과정이 끝난 후 피험자에게 손목활동기록기를 착용시켰다. 엠펙스 주간졸림증 척도(Epworth sleepiness scale, ESS)를 시행하였다. 야간수면다원검사를 22:00부터 다음날 06:00까지 시행하였다. 이 검사 결과 배제 기준에 해당하는 수면질환이 발견된 경우 대상군을 본 연구에 참여시키지 않았다. 이 검사에서 얻어진 자료를

분석에 사용하였다. 둘째 날 기상 후 피험자는 손목활동기록기를 착용하고 수면이나 각성에 영향을 줄 수 있는 행동이나 약물의 복용을 금한 상태에서 일상적인 생활을 하였다. 07:00 아침 식사를 한 후 08:00부터 2시간 간격으로 주간입면시간반복검사를 시행하였다. 주간입면시간반복검사 직전에 스탠포드 졸림 척도(Stanford sleepiness scale, SSS)를 시행하였다. 17:30에 첫 번째 방문의 모든 검사를 종료하였다.

기면병 환자와 대조군은, 두 번째 방문 당일 08:00와 두 번째 야간수면다원검사 종료 후 08:00에 각각 모다피닐 200 mg을 복용하였다. 두 번째 방문 시의 검사 일정은 피험자들이 모다피닐 200 mg을 복용한다는 점 외에는 첫 번째 방문과 같았다.

3. 평가 도구

1) 수면다원검사

수면다원기록기는 Somnologica® (Medcare Co., U.S.A.)을 사용하였으며, 표준화된 방법으로 각종 전극들(electrodes)과 감지기들(sensors)을 대상자에게 부착하였다. 뇌파, 안전도, 하악근전도(chin EMG), 심전도(ECG), 호흡음(breathing sound), 구강 및 비 공기 흐름(oral and nasal airflow), 비강공기 압력(nasal pressure transducer), 흉곽 호흡운동(chest movement), 복부 호흡운동(abdominal movement), 사지운동(limb movement), 그리고 혈중산소포화도(SaO₂, arterial oxygen saturation)를 측정하였다. 뇌파 전극은 10-20 체계(16)에 근거하여 C3, O1에 부착하였다. 안전도 감지기는 외안각 외측 1 cm 상하 방에 각각, 근전도 감지기는 하악근 위에 부착하였다. 코골이 측정을 위한 호흡음 마이크로폰을 후두(larynx) 부위에 부착하였다. 흡기와 호기간의 공기 온도 차를 이용해 작동하는 공기 흐름 측정용 감지기(thermocouple)를 코와 윗입술 사이에 부착하였다. 비강 공기압력 측정 센서는 콧구멍(鼻竇) 앞에 부착하였다. 심전도 전극은 지정된 위치(modified lead II position)에, 하지의 근 수축을 기록하기 위한 근전도 전극은 양쪽 전경골근에 부착하였다. 혈중산소포화도 측정기의 감지기는 왼쪽 둘째 손가락 끝에 부착하였다. 측정된 신호는 Somnologica® (Medcare Co., U.S.A.) 분석 소프트웨어를 이용하여 2인의 수면 전문가에 의해 국제표준기준(17)에 따라 판독하였다.

2) 주간입면시간반복검사

주간입면시간반복검사는 졸음 정도를 측정하는 객관적인

척도로 기면병 진단에 이용된다(18). 이 검사는 그 전날부터 시작된 야간수면다원검사를 종료한 지 2시간 후부터 2시간 간격으로 5번 동안 시행하였으며, 피험자에게는 20분 동안 낮잠을 잘 기회를 주었다. 피험자는 어두운 방에 누워서 잠을 청하도록 하였다. 수면다원검사와 같은 기기 및 세팅으로 뇌파, 안전도 및 하악근전도를 측정하여 입면 시점을 결정하였다.

입면 시점은 1단계 수면이 90초 이상 연속적으로 출현하거나 2, 3, 4단계 수면 및 렘수면이 30초 이상 되는 경우로 정하였다. 만약 20분 이내에 입면이 나타나지 않으면, 검사를 종료하고 입면잠복시간을 20분으로 하였다. 검사 시작 15분 이후에 렘수면이 이외의 수면단계가 시작되면 렘수면의 출현을 확인하고자 추가로 15분 동안 검사를 시행하였다(18). 본 연구에서 주간입면시간반복검사는 첫 번째 방문 시는, 기면병 확진을 위해 시행하였고 두 번째 방문 시에는 모다피닐의 효과를 평가하고자 시행하였다.

3) 손목활동기록기(wrist actigraphy)

손목활동기록기는 피험자의 신체에 부착하여 활동도(activity)와 수면각성 상태를 평가하는 도구이다(19). 활동 기록기를 이용하여 기면병 환자의 정신자극제 투여 후의 효과를 비교한 연구도 있다(20). 본 연구에서는 Actiwatch® (Minimitter Inc. USA)를 피험자의 비우성 손목에 착용시켰다. 본 연구에서는 연구 시행 기간에 피험자에게 착용시켜 피험자의 순응도를 확인하고, 활동도 자료와 주관적, 객관적 졸림에 대한 척도들과 비교하고자 시행하였다.

4) 엠피워스 졸림증 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS)

엠피워스 졸림증 척도는 피험자가 자기 보고식으로 8가지 일상생활 상황(예를 들어, 앉아서 책을 읽을 때) 등과 같은 상황에서 잠들게 될 가능성을 '전혀 졸리지 않다.'에서 '거의 매번 졸게 된다.'에 이르는 4점 척도에 답하게 하는 것으로 8가지 상황의 값을 모두 합하여 피험자의 주관적 졸림 정도를 정량화 한다(21). 이 연구에서는 매 방문 시 시행하여 주관적 졸림의 정도를 정량화하였다.

5) 수면 일기(sleep diary)

수면일기는 수면과다를 호소하는 환자들에 있어 증상의 심한 정도와 주의력간의 관계를 평가하는 척도이다(22). 본 연구에서는 피험자들의 실험 규약에 대한 순응도 평가를 위해 수면 일기를 이용하였다.

6) 피츠버그 수면장애 척도(The Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

피츠버그 수면장애 척도(23)를 이용하여 피험자의 전반적인 수면의 질을 평가하며, 수면무호흡증, 주기성사지운동증, 하지불안증후군, 기면병 등 흔한 수면 질환에 이환되었는지를 평가하는데 기초 자료로 사용하였다.

7) 울랄리나 기면병 척도(The Ullanlinna Narcolepsy Scale, UNS)

울랄리나 기면병 척도는 11항목으로 구성된 4점 척도로써 기면병의 주요 증상인 비정상적인 수면 경향과 탈력발작에 대해 평가한다(24). 아시아 지역에서도 본 척도의 타당도에 대한 연구가 시행된바 있다(25). 본 연구에서는 이 척도를 이용하여 기면병 환자들에 대한 예비 진단 및 증상의 심한 정도에 대한 평가를 시행하였다.

8) 아침형-저녁형 설문(Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ)

수면 주기를 검사하고자 아침형-저녁형 설문을 사용하였다(26). 아침형-저녁형 설문은 수면 주기에 관한 19개 문항으로 이루어져 있다. 점수 범위는 최저 16점 최고 86점이며, 16~30점은 명확한 저녁형, 31~41 점은 중간 정도의 저녁형, 42~58점은 중간형, 59~69점은 중간 정도의 아침형, 70~86점은 명확한 아침형으로 분류된다.

4. 통계 분석

기면병 환자와 정상인의 인구학적 정보, 기면병 관련 증상 및 임상척도의 차이에 대해 윌콕슨부호순위검증(Wilcoxon signed rank test)를 이용하여 비교하였다. 기면병 환자와 대조군의 투약 전후 야간수면다원검사 및 주간 입면시간반

복 검사에서 얻어진 수면관련 변인 결과의 차이를 성별, 연령을 짝지워 선형혼합모형(linear mixed model)을 이용하여 비교하였다. 통계 분석의 유의수준은 $\alpha < 0.05$ 로 정하였으며, 검증력은 80%로 정하였다. 통계분석에는 SPSS Window version 11.0을 사용하였다.

연구 결과

1. 인구학적 정보

기면병 환자 12명(남 : 여=7 : 5)과 연령과 성별이 짝지워진 정상대조군 12명이 실험에 참여하였다. 기면병 대상군의 평균연령(22.9 ± 2.6 세)과 정상 대조군의 평균연령(23.8 ± 2.5 세) 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Wilcoxon signed rank test, $z = -1.76$, $df = 23$, $p = 0.08$).

2. 기면병 증상 및 설문지 검사 결과

주간 졸림과 탈력발작은 기면병 환자 12명 모두에서 관찰되었고, 수면마비는 9명, 입면/출면 시 환각(hypnogogic/hynapompic hallucination)은 7명에서 관찰되었다.

피츠버그 수면장애 척도(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), 울랄리나 기면병 척도(Ullanlinna narcolepsy scale, UNS), 엡워스 졸림증 척도(Epworth sleepiness scale, ESS), 그리고 아침형-저녁형 설문(Morningness-Eveningness questionnaire) 점수의 기저치와 투약 후 변화를, 기면병 환자는 표 1에, 대조군은 표 2에 표시하였다(표 1, 2). 기면병 환자에서 피츠버그 수면장애 척도가 투약 전 7.4 ± 3.2 에서 투약 후 6.1 ± 2.1 로 통계적으로 유의한 수준(Wilcoxon signed rank test, $z = -2.03$, $df = 23$, $p = 0.04$)으로 감소한 것(표 1) 외에 기면병 환자와 대조군 사이에 기면병 증상 및 설문지 검사 결과 비교에서 유의한 차이는 없었다(표 2).

Table 1. Clinical characteristics of narcolepsy (n=12)

Scales	Baseline (mean \pm SD)	After medication (mean \pm SD)	z	p
Ullanlinna narcolepsy scale	18.8 \pm 7.0	19.5 \pm 6.7	-0.736	0.461
Epworth sleepiness scale	11.8 \pm 3.8	11.6 \pm 3.9	-0.171	0.865
Pittsburgh sleep quality index	7.4 \pm 3.2	6.1 \pm 2.1	-2.032	0.042
Morningness-eveningness questionnaire	46.0 \pm 5.2	48.2 \pm 9.6	-0.891	0.373

Comparisons of variables between baseline and after medication were done by Wilcoxon Signed Ranks Test

Table 2. Clinical characteristics of control group (n=12)

Scales	Baseline (mean \pm SD)	After medication (mean \pm SD)	z	p
Ullanlinna narcolepsy scale	7.6 \pm 1.3	7.2 \pm 1.2	-1.148	0.251
Epworth sleepiness scale	8.1 \pm 1.9	8.0 \pm 2.5	-0.175	0.861
Pittsburgh sleep quality index	4.5 \pm 0.9	5.4 \pm 1.6	-1.613	0.107
Morningness-eveningness questionnaire	45.6 \pm 5.7	45.0 \pm 4.5	-0.511	0.609

Comparisons of variables between baseline and after medication were done by Wilcoxon Signed Ranks Test

모다피닐이 기면병 환자와 대조군의 임상 양상과 수면구조에 미치는 영향

3. 수면관련변인(Sleep parameters)

1) 야간수면다원검사

기면병 환자와 대조군에서 야간수면다원검사의 수면변인 (sleep parameters)에 대하여 그룹(Gr), 투약(Med)을 고정효과(fixed effect)로 설정하여 선형혼합모형 분석을 시행하였다. 기면병 환자와 대조군에서 그룹과 무관하게 투약 후 총수면시간(total sleep time, TST) (Linear mixed model analysis ; $F=7.46$, Num df=1, Den df=11, $p=0.002$), 수면효율(sleep efficiency, SE) (Linear mixed model analysis ; $F=10.0$, Num df=1, Den df=11, $p=0.009$)이 감소하였고 입면 후 각성 시간(wake time after sleep onset, WASO) (Linear mixed model analysis ; $F=5.74$, Num df=1, Den df=11, $p=0.003$), 전체 검사 중 각성 비율(% of wake in time in bed, Wake(%)) (Linear mixed model analysis ; $F=8.64$, Num df=1, Den df=11, $p=0.014$) 등은 유의한 수준으로 증가하였으나, 그룹 단독 효과는 보이지 않았다(표 3).

2) 주간입면시간반복검사

기면병 환자와 정상인의 투약 전 후 주간입면시간반복검사서 얻어진 입면잠복시간(Sleep latency, SL)을, 그룹(Gr), 투약(Med)을 고정효과(fixed effect)로 설정하고, 주간검사시점(Nap)을 반복요인으로 설정하여 선형혼합모형 분석을 시행하였고, 초기 분석에서 그룹과 투약, 그룹과 주

간검사시점, 투약과 주간검사시점 사이에 상호 작용이 없었으므로 이를 제외하고 선형혼합모형분석을 다시 시행하였다. 그 결과 대조군은 기면병군보다(Linear mixed model analysis ; $F=13.9$, Num df=1, Den df=11, $p=0.003$) 투약 후 현저한 입면잠복시간의 연장을 보였다(표 3). 또 다피닐 투여는 기면병군과 대조군 모두에서 유의하게(Linear mixed model analysis ; $F=52.3$, Num df=1, Den df=11, $p<0.001$) 입면 잠복시간을 연장했다(표 3). 또 다섯 번의 주간검사 중 두 번째, 세 번째 그리고 네 번째 검사의 입면 잠복시간이 투약 이후 유의하게(Linear mixed model analysis ; $F=11.5$, Num df=1, Den df=11, $p<0.001$) 증가

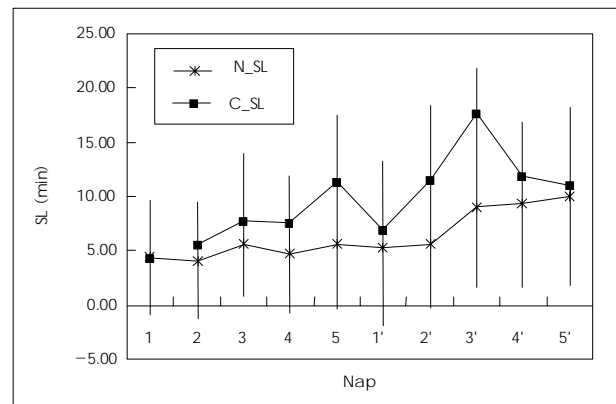


Fig. 1. Comparison of sleep latency (SL) from multiple sleep latency tests between baseline and after medication in narcolepsy and control. N_SL : sleep latency from narcolepsy, C_SL : sleep latency form control " ' " on the numbers of Nap indicate nap after medication.

Table 3. Comparisons of polysomnographic findings from narcolepsy and control baseline and after medication

Parameters	Narcolepsy (n=12)		Control (n=12)	
	Baseline Mean ± SD	After medication Mean ± SD	Baseline Mean ± SD	After medication Mean ± SD
TST (min)	457.4 ± 24.1	428.7 ± 60.8	445.9 ± 31.7	422.1 ± 62.1
SE (%)	96.4 ± 2.4	87.8 ± 15.1	93.5 ± 6.5	87.9 ± 13.5
SL (min)	5.1 ± 5.0	16.8 ± 33.7	5.8 ± 2.9	6.2 ± 4.7
WASO (min)	11.9 ± 9.7	47.7 ± 56.0	37.4 ± 38.1	52.9 ± 65.7
REML (min)	70.2 ± 54.5	114.0 ± 71.2	98.6 ± 51.6	106.4 ± 68.4
S1 (%)	11.8 ± 5.9	13.0 ± 9.5	15.8 ± 14.0	11.9 ± 7.0
S2 (%)	55.1 ± 12.3	59.0 ± 11.7	49.8 ± 13.5	53.5 ± 10.0
S3 (%)	9.5 ± 5.2	9.0 ± 5.4	12.2 ± 4.2	21.1 ± 3.5
S4 (%)	2.0 ± 3.8	0.2 ± 0.6	2.4 ± 5.5	0.4 ± 0.6
REM (%)	21.6 ± 5.3	17.3 ± 11.7	19.5 ± 7.7	22.1 ± 6.8
Wake (%)	3.0 ± 2.6	9.7 ± 12.4	5.7 ± 6.1	11.0 ± 13.5
M_SL	4.9 ± 4.9	7.9 ± 6.5	7.3 ± 3.0	11.8 ± 3.0

Comparisons of difference between baseline and after medication by linear mixed model analysis ($p<0.05$).

Abbreviations for parameters ; TIB : time in bed, TST : total sleep time, SL : sleep latency from polysomnography, WASO : wake after sleep onset, REM : rapid eye movement sleep, REML : REM latency, M_SL : sleep latency from multiple sleep latency test
S1 (%), S2 (%), S3 (%), S4 (%), REM (%) : percent of each sleep stage in total sleep time
Wake (%) : percent of wake time in time in bed

하여 검사 시점에 따른 차이를 보였다(그림 1).

고 찰

본 연구에서 모다피닐 투여는 임상 척도 중 피츠버그 수면장애 척도의 점수에만 유의한 영향을 미쳤다. 울랄리나 기면병 척도, 엡워스 졸림증 척도는 감소하는 경향을 보였으나 그 정도가 통계적으로 유의하지는 않았다. 특히 기면병 환자에서 투약 후 울랄리나 기면병 척도와 엡워스 졸림증 척도의 큰 변화가 없었다. 그러나 본 연구에서는 모다피닐을 2회 투약한 후 그 반응을 기록하도록 하였으므로 모다피닐이 본 임상 척도에 미치는 영향을 충분히 평가하기 어렵다고 판단된다.

본 연구에서 기면병 환자와 대조군에서, 투약 전보다 투약 후 야간수면다원검사의 총수면 시간, 수면 효율이 감소하였고, 입면 후 각성 시간과 총검사시간 중 각성 시간의 비율은 증가하였는데, 이는 약물 효과가 야간 수면에까지 영향을 미친다는 것을 시사한다. 이어서 시행한 주간입면시간반복검사에서도 평균 입면잠복시간이 연장되는 소견을 보였다.

기면병 환자들이 쉽게 잠들지만 잦은 각성으로 수면의 연속성이 떨어지며, 수면의 질도 낮다(27). 기존 연구에서 야간수면의 질 저하와 주간 졸림 사이의 관계는 증명되었다(28).

모다피닐 투약으로 총수면 시간, 수면 효율이 감소하고, 입면 후 각성 시간 비율이 증가하는 양상을 보였다. 이는 모다피닐 투여가 오전 8시에 이루어졌으나 모다피닐의 반감기가 15시간이므로 입면 시도 시점 및 입면 중에도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 하지만, 제2단계 수면과 렘수면을 포함한 개별 수면단계에는 영향을 미치지 않았고 이 점은 기존 연구 결과와 유사하다(13).

본 연구에서 기면병 환자의 입면 잠복 시간은 대조군보다 짧았고 이는 기면병 환자의 병적인 주간졸림증 때문이다. 주간 입면 시간 반복 검사의 입면 잠복 시간은 투약 전보다 투약 후에 증가하는 소견을 보인다. 이는 모다피닐의 각성 효과에 의한 것으로 이전 연구 결과와 일치하는 소견이다(12).

본 연구는, 기면병과 대조군 12명을 대상으로 하였다. 임상적으로 초발 기면병 환자를 단시간에 모집하기 어려우며, 2회에 걸친 야간수면다원검사 및 주간입면시간반복검사에 많은 시간과 비용이 소요되어 대상 수에 제한이 있었다. 주간입면시간반복검사에서의 각성도 평가는 5회에 걸친 반복 측정 결과를 분석하였고 그 결과 통계적 검증력을 높일 수 있었다.

본 연구는, 평균 10대 후반에서 20대 초반의 피험자를 대상으로 하였다. 연령 범위가 좁아 이 결과를 다양한 연령

에 일반화시키는 데는 제한이 있을 수 있다. 하지만, 기면병은 10대 후반에서 20대 초반에 발병하므로 이 연령대가 약물이나 기타 질환에 의한 영향을 최소화한 상태에서 기면병의 병태생리를 관찰할 수 있는 최적의 시기라고 판단된다.

본 연구에서 피험자들은 모다피닐 200밀리그램을 복용하였다. 기면병군에서 투약 전후의 임상소견 및 수면변인에 차이 없음은 투여 용량 부족에 의한 것일 수도 있다. 하지만, 모다피닐의 투여 용량에 따른 각성 효과 차이를 본 기존 연구에서는 200, 300, 400밀리그램에서 각성 효과의 차이는 없었으며 이는 모다피닐이 낮은 potency와 efficacy 때문이다(9). 따라서 본 연구 결과가 모다피닐 용량에 영향을 받았을 가능성은 작다고 판단된다.

본 연구에서는, 최초 수면다원검사 시작 전에 적응 기간(adaptation period)을 가지지 않았고 그 결과 첫날밤 효과(first night effect)가 최초 야간수면다원검사에 작용하였을 가능성이 있다. 그러나 첫날밤 효과에 대한 최근 연구에서는, 첫날밤 효과로 말미암은 야간수면다원검사 수면 변인 교란을 지지하는 소견(29)과 첫날밤 효과는 무시할 만하다는 보고가 엇갈리는 양상이었고, 30명의 정상인을 대상으로 최근 연구에서는 첫날밤 효과가 없다고 보고되었고(30), 쾌적한 수면 검사실에서는 첫날밤 효과가 안 나온다는 보고도 있다(31).

투약 전 기면병군과 대조군의 입면 잠복기를 비교해 보았을 때, 입면 잠복기는 시간이 지나면서 점차 증가하는 양상을 보였다. 이는 2시간 간격의 낮잠을 인하여 수면 경향성이 줄어든 것과 관련 있을 것이다. 한편, 투약 이후에도 시간에 따른 입면 잠복기의 연장 양상은 같은 양상을 보이거나 다만 그 폭이 증가하는 양상이었다(그림 1).

본 연구는 모다피닐이 주간 졸림에 미치는 영향을 기면병군과 대조군으로 나누어 비교하였다는 데 의의가 있다. 특히 대조군에 모다피닐을 투여하여 야간수면구조에 미치는 영향과 주간 졸림에 미치는 영향을 평가하였고, 그 결과 모다피닐이 대조군의 야간 수면의 질을 다소 저하하지만 수면구조에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 주간 졸림과 관련된 질환이 없는 경우에도 모다피닐이 각성도를 높이는 데 도움이 됨을 확인하였다.

요 약

서론: 기면병은 과도한 주간졸림증과 탈력발작을 주 증상으로 하는 질환이다. 모다피닐은 기면병 치료에 이용되는 정신자극제이다. 본 연구에서는 모다피닐이 기면병환자와 정상인의 임상 양상과 야간수면구조 및 주간 졸음증에

모다피닐이 기면병 환자와 대조군의 임상 양상과 수면구조에 미치는 영향

미치는 영향을 평가하였다.

방 법 : 기면병 환자 12명(연령 : 22.9 ± 2.6 세)(남 : 여 = 7 : 5)과 성별, 연령이 짝지어진 대조군 12명(23.8 ± 2.5 세)이 기저 연구(baseline study)에 참여하였다. 모든 참가자들을 기저검사로 임상 척도, 야간수면다원검사 및 주간입면시간반복검사를 시행하였으며, 모다피닐 200 밀리그램 투약 후 동일한 검사를 반복 시행하였다. 모다피닐 투여 이후 임상척도, 야간수면다원검사 및 주간입면시간반복검사 수면관련변인의 변화를 비교하였다.

결 과 : 모다피닐 투여는 피츠버그수면장애척도 점수만을 감소시켰을 뿐 그 외의 임상적 척도에는 영향을 주지 않았다. 본 연구에서 기면병 환자와 대조군에서, 투약 전에 비하여 투약 후 야간수면다원검사의 총수면 시간, 수면 효율이 감소하였고, 입면 후 각성 시간과 총검사시간 중 각성 시간의 비율은 증가하였다. 이어서 시행한 주간입면시간반복검사상 평균입면잠복시간이 연장되는 소견을 보였다.

결 론 : 모다피닐은 각성 효과를 지닌 약물로 메틸페니데이트 등 기존 투약에 비해 야간수면에 대한 영향이 적은 약물이다. 본 연구에서 총수면 시간, 수면 효율 및 각성 시간의 비율 증가를 보여 야간수면에 영향을 주지만 수면구조 전체에는 영향을 주지 않았다. 모다피닐의 효과를 평가하기 위해 시행된 주간입면시간반복검사 상 평균입면잠복기의 연장을 보여 기면병과 관련된 졸음 증상 조절에 효과적임을 확인할 수 있었다. 모다피닐은 주간졸림증이 없는 대조군에서도 각성도를 높이는 것으로 확인되었다.

중심 단어 : 모다피닐 · 기면병 · 수면구조.

REFERENCES

1. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826-1833
2. Wing YK, Li RH, Lam CW, Ho CK, Fong SY, Leung T. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Ann Neurol* 2002;51:578-584
3. Banerjee D, Vitiello MV, Grunstein RR. Pharmacotherapy for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2004;8:339-354
4. Littner M, Johnson SF, McCall WV, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep* 2001;24:451-466
5. Duteil J, Rambert FA, Pessonnier J, Hermant JF, Gombert R, Assous E. Central alpha 1-adrenergic stimulation in relation to the behaviour stimulating effect of modafinil: studies with experimental animals. *Eur J Pharmacol* 1990;180:49-58
6. Lin JS, Hou Y, Jouvett M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14128-14133
7. Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001;21:

- 1787-1794
8. Wong YN, Wong LX, Hartman L, et al. Comparison of the singledose pharmacokinetics and tolerability of modafinil and dextroamphetamine administered alone or in combination in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1998;38:971-978
9. Robertson P, Jr., Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:123-137
10. Mitler MM, Harsh J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL®) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:231-243
11. Moldofsky H, Broughton RJ, Hill JD. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:109-116
12. Besset A, Chetrit M, Carlander B, Billiard M. Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: a long term follow-up study. *Neurophysiol Clin* 1996;26:60-66
13. Saletu B, Frey R, Krupka M, Anderer P, Grunberger J, Barbanoj MJ. Differential effects of a new central adrenergic agonist--modafinil--and D-amphetamine on sleep and early morning behaviour in young healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9:183-195
14. Thorpy M, Committee DS. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual Rochester, MN: American Sleep Disorders Association;1990
15. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, et al. EEG-tomographic studies with LORETA on vigilance differences between narcolepsy patients and controls and subsequent double-blind, placebo-controlled studies with modafinil. *J Neurol* 2004;251:1354-1363
16. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:3-6
17. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standard Terminology, Technique and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA; 1968
18. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-524
19. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2002;6:113-124
20. Bruck D, Kennedy GA, Cooper A, Apel S. Diurnal actigraphy and stimulant efficacy in narcolepsy. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:105-113
21. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545
22. Bastuji H, Jouvett M. [Value of the sleep diary in the study of vigilance dis]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60:299-305
23. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213
24. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkila K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994;3:52-59
25. Wing YK, Li RH, Ho CK, Fong SY, Chow LY, Leung T. A validity study of Ullanlinna Narcolepsy Scale in Hong Kong Chinese. *J Psychosom Res* 2000;49:355-361
26. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110
27. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Drozdiak RA, Jacoby JA, Manfredi RL. Narcolepsy/cataplexy. III: Nocturnal sleep and wakefulness patterns. *Int J Neurosci* 1986;29:305-316

28. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994;17:S45-49
29. Cooper R, Bradbury S. Technique in sleep recording. In: Cooper R, ed. *Sleep*. New York: CHAPMAN & HALL MEDICAL; 1994:637-638
30. Kader GA, Griffin PT. Reevaluation of the phenomena of the first night effect. *Sleep* 1983;6:67-71
31. Kim EJ, Jeong DU. Investigation of 'first-night effect' in normal young adult male subjects on polysomnography. *Sleep Medicine and Psychophysio* 1998;5:111-117