

기면증 : 임상 양상, 진단 그리고 치료 Narcolepsy : Clinical Feature, Diagnosis and Treatment

신 홍 범

Hong Beom Shin

■ ABSTRACT

Narcolepsy is a central neurologic system disease. It begins early in life with disabling symptoms including excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic hallucination and nocturnal sleep fragmentation. Patient with typical symptoms of narcolepsy is diagnosed by objective data from nocturnal polysomnography and multiple sleep latency tests. Narcolepsy is controlled with various medications. Nowadays, modafinil with favorable side effects profiles compared with traditional stimulant is mainly used. Gamma hydroxyl butyrate is effective in cataplexy. Cataplexy is also controlled with antidepressant such as Venlafaxine, SSRI, and TCA. As the knowledge of pathophysiology of narcolepsy expands, new treatment including immunological method, application of hypocretin and histamine systems have been tried. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2010 ; 17(2) : 63-68**

Key words: Narcolepsy · Hypersomnia · Cataplexy.

서 론

기면증은 중추성 과수면증의 대표적인 질환이다. 그러나 기면증에는 심한 낮 동안 졸음 외에도 탈력발작, 수면마비, 입면 시 환각 그리고 야간수면분절과 같은 다양한 증상들이 동반된다. 이들 증상으로 인하여 기면증은 환자의 삶에 심각한 영향을 미친다.

유럽과 북미 지역의 기면증의 유병율은 0.02~0.18% 범위이다(Longstreth 등 2007). 한편, 윤인영 등(Shin 등 2008)이 2008년에 경기 남부지역 학생들을 대상으로 한 기면증 유병율 연구에 따르면 국내 기면병 유병율은 0.015%로 서구에 비해 다소 낮다. 기면증의 남녀간 유병율 차이는 없다. 기면증은 15~25세 사이에서 처음 시작되며, 증상 발현 시점에서 진단 시점까지 7년 이상이 걸린다(Morrish 등 2004). 최근 연구에 따르면 어린 나이에 시작되는 기면증이 늘어나

고 있으며, 이전 연구의 기면증의 발병시점이 너무 높게 추정되어 있는 것으로 보인다.

본 론

1. 기면증의 증상과 징후

기면증은 심한 낮 동안 졸음과 탈력발작의 두 가지 핵심 증상을 가지고 있다. 이에 입면기 환각과 수면마비를 더하여 기면증의 4대 증상이라고 부른다(Dauvilliers 등 2007). 최근에는 기면증 환자에서 야간수면의 분절이 중요한 문제로 대두되고 있으며 환자에 따라서는 야간수면 문제가 가장 힘든 증상이 되기도 한다. 또한, 식이장애와 비만문제도 대두되고 있어 기면증 환자의 대사성 문제도 중요하다(Fortuyn 등 2008).

1) 주간 졸음

기면증 환자는 심한 졸음으로 수면에 빠지기 쉽지만, 일정한 시간의 수면을 취한 후에는 정상적인 각성도를 보인다. 그러나, 얼마 지나지 않아 다시 각성도가 떨어지면서 졸음에 빠진다. 기면증 환자들은 신체적인 움직임과 같은 자극을 이용하여 졸음 증상을 참고 견딜 수 있다. 예기치 못하게 수면발작(sleep attack)이 나타나는 경우도 있지만 흔하지는 않다.

Received: August 26, 2010 / Revised: October 28, 2010

Accepted: November 28, 2010

Komoki Sleep Center, Seoul, Korea

Corresponding author: Hong Beom Shin, Komoki Sleep Center, Seo-Young Building, 158-12 Samsung-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-090, Korea

Tel: 02) 561-7606, Fax: 02) 561-7973

E-mail: shinhb@gmail.com

2) 탈력발작

탈력발작은 기면증의 특징적인 증상이며, 낮 동안 심한 졸음과 함께 기면증을 확진할 수 있는 주요 증상이다. 전형적인 탈력발작은, 감정적인 자극에 의해서 신체 근육의 긴장도가 양측성으로 소실되는 것으로 이 때 의식은 유지된다(Mattarozzi 등 2008). 탈력발작은 모든 골격근에서 나타날 수 있으나 호흡근육과 안구 움직임에 관여하는 근육에서는 나타나지 않는다. 탈력발작이 완전하게 나타나면 환자가 바닥에 쓰러질 수도 있다. 그러나 탈력발작은 대개 부분적으로 나타난다. 탈력발작이 부분적으로 나타날 때는 얼굴(턱이 떨어지거나 발음이 힘든 정도), 목, 그리고 하지에 주로 나타난다. 탈력발작은 갑자기 시작되지만 경우에 따라 몇 초에 걸쳐서 서서히 나타날 수도 있어서 즉각적이지 않을 수 있다. 탈력발작이 이런 양상을 보이기 때문에 환자가 넘어지지 않을 수 있고 그래서 부상 당하는 경우도 드물다. 탈력발작의 지속시간은 수 초에서 길어야 수 분 정도로 짧은 편이다. 몸에 힘이 빠지는 상태가 1~2분 이상 지속될 경우에는 탈력발작 이외의 다른 질환을 의심해 보아야 한다. 물론 탈력발작을 유발하는 감정자극이 지속적이라면 탈력발작이 연속적으로 나타날 수는 있다. 탈력발작을 유발하는 가장 흔한 자극은 재미 있음, 즐거운 느낌, 다른 사람의 웃음소리 등이다. 그러나 놀라움, 화, 분노, 의기양양해짐 등의 다른 감정들도 탈력발작을 유발할 수 있다. 웃을 때 무릎에 힘이 빠지는 느낌은 정상인에서도 Hoffmann reflex가 감소하는 형태로 나타날 수 있으므로 웃음 이외의 다른 감정적 자극에서 탈력발작이 나타난다면 기면증을 좀 더 확실하게 진단할 수 있다(Oveerem 등 1999).

3) 그 외 증상들

입면기 환각은 잠들 무렵에 생생한 꿈과 같은 경험을 하는 것이다. 그 경험은 현실과 분간하기 힘들기 때문에 환자들은 나중에 그런 일이 실제로 일어났는지 확인해 보기도 한다. 이런 현실감은 실제 환경과 그 꿈의 내용이 유사할 때 더 강화된다. 입면기 환각은 시각, 청각, 촉각 등 다양한 감각으로 나타나는 특징이 있다.

수면마비는 잠들 무렵 혹은 잠에서 깨는 동안 나타날 수 있다. 수면마비가 나타났을 때 환자는 의식은 있으나 몸은 움직일 수 없는 상태에 있게 된다.

기면증 환자에서 과체증을 보이는 경우가 있으며, 특히 졸음을 포함한 기면증의 여러 증상들이 본격적으로 나타나는 시점에서 체중이 증가하기 시작한다. 많은 환자들에서 야간식이 행동이 나타나며 탄수화물을 많이 섭취하는 경향이 보인다(Fortuyn 등 2008).

기면증의 최신지견

기면증 환자에서 집중력과 기억력 장애가 나타나기도 한다(Aguirre 등 1985 ; Naumann 등 2006). 약 50%의 기면증 환자들이 최근 일에 대한 기억력이 떨어진다고 주관적으로 호소한다. 기면증 환자와 대조군을 비교한 연구에서 객관적인 검사에서는 뚜렷한 차이를 보이지는 않았다. 그런데 이런 현상은 기면증 환자가 검사가 이루어지는 짧은 시간 동안 졸음을 누를 수 있었기 때문일 수도 있다.

기면증 환자들을 대상으로 한 연구에서 기면증 환자들은 대조군에 비해서 주의집중력(attention), 수행능력에 장애를 보였다. 기면증 환자에서 나타나는 수행능력의 장애는 기면증 환자들이 주의력을 유지하기 위하여 인지능력과 관련된 자원을 사용하기 때문으로 해석한다(Naumann 등 2006).

2. 기면증의 진단

낮 동안 과도한 졸음을 호소하는 환자의 병력청취에서 기면증을 진단하는데 가장 중요한 것은 전형적인 탈력발작 증상을 확인하는 것이다. 병력상 기면증이 강하게 의심되는 경우에는 다중입면잠복기검사(MSLT, Multiple Sleep Latency Test)나 뇌척수액 중 하이포크레틴(Hypocretin) 농도를 측정하여 확진 한다. 진단이 명확하지 않을 때 HLA typing 이 도움이 된다.

1) 다중입면잠복기검사(MSLT)

다중입면잠복기검사서 기면증의 진단 기준은 평균입면잠복기가 8분 이내, 2회 이상의 입면기렘수면(SOREMP, Sleep Onset REM Period)이 핵심이다(Aldrich 등 1997). 다중입면잠복기검사 결과를 해석할 때에도 임상적인 소견을 항상 고려해야 한다. 왜냐하면 다중입면잠복기검사의 민감도와 특이도가 100%에 미치지 못하기 때문이다. 다중입면잠복기검사의 재검사신뢰도를 평가한 연구에서는 첫 번째 검사에서 2회 이상의 입면기렘수면을 보인 환자 30명 중에서 두 번째 검사에서 동일한 결과를 보인 환자는 28명이었다(Folkerts 등 1996).

2) 하이포크레틴(Hypocretin) 측정

기면증 진단을 위해서 뇌척수액(CSF) 속의 하이포크레틴 농도를 측정할 수 있으며 110 pg/mL 이하인 경우 기면증으로 진단할 수 있다(Mignot 등 2002). 하이포크레틴 측정을 위해서는 요추천자가 필요하므로 이 검사는 선택적으로 시행되어야 한다. 수면무호흡증이 동반되어 있어 다중입면잠복기검사를 제대로 해석하기 힘들거나 기면증 증상에 영향을 줄 수 있는 약물을 끊을 수 없는 경우, 임상적으로 기면증이 강하게 의심됨에도 다중입면잠복기검사 결과 진단이 되지 않

을 경우 등에서 하이포크레틴 농도 측정을 시행할 수 있다.

3) HLA typing

탈력발작을 동반한 기면증 환자의 90% 이상에서 HLA subtype DQB1*0602 양성 소견을 보이지만, 비전형적인 탈력발작이 나타나는 환자에서는 양성 소견이 나타나지 않을 경우가 많다. 또, 일반 인구의 25~30%에서도 양성을 보이기 때문에 특이도는 높지 않다(Overeem 등 2008). 그러므로 HLA typing은 동질적인 환자 그룹을 나누거나 진단을 위한 보조적인 자료로 사용할 수 있지만, 일차적인 진단을 위한 도구로 사용 할 수는 없다.

3. 기면증의 치료

현재까지의 기면증 치료는 증상 완화에 초점이 맞추어져 있다. 기면증 증상의 치료는 주간졸음증상의 개선과 탈력발작의 개선으로 나눌 수 있다.

1) 주간졸음증상의 치료

(1) 모다피닐(Modafinil)

대부분의 환자들에서 모다피닐이 일차 치료제이다. 모다피닐은 각성도를 높여주며 기존 기면증 치료 약물에 비하여 부작용이 적다. 만약 모다피닐의 부작용으로 복용이 힘들거나 주간졸음이 충분히 조절되지 않을 때는 기존의 정신자극제로 대체하거나 추가하여 투여할 수 있다. 기존의 정신자극제는 반감기가 짧기 때문에 갑자기 졸음이 심해지는 상황에서 필요에 따라 복용하도록 하는 것이 좋다.

모다피닐은 기면증 외에도 수면무호흡증과 교대근무수면 장애와 관련된 졸음 증상 조절을 위해서도 식약청의 허가를 얻은 약물이다. 모다피닐의 작용기전은 명확하게 알려져 있지 않으나 시상하부의 도파민, 아드레날린, 히스타민 시스템에 영향을 주어 각성 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(Scammell 등 2000). 이런 특성 때문에 모다피닐은 단순한 정신자극제라기 보다 '각성증진약물'이라고 부르는 것이 더 타당하다. 모다피닐은 졸음증상을 개선시키는데도 도움이 되지만 탈력발작에도 일부 도움이 된다(Thorpy 2007). 모다피닐은 하루 100~400 mg의 범위에서 사용할 수 있으며 분복이 졸음증상의 개선과 부작용의 측면에서 더 유리하다(Morgenthaler 등 2007). 모다피닐의 가장 흔한 부작용은 두통, 입마름, 불면증, 오심, 불안 등이며, 일부에서는 빈맥, 심계항진, 흉통을 포함한 심혈관계 부작용이 나타날 수 있다(Morgenthaler 등 2007). 매우 드물게 발진을 동반한 피부반응을 나타낼 수 있고 과민성을 보일 수 있으며 그 결과 스티븐-

존슨 증후군에 이를 수도 있다. 집중하기 힘들, 우울증, 감각 이상 등과 같은 인지기능계통의 부작용이 나타날 수 있다.

모다피닐과 다른 전통적인 정신자극제의 치료 효과를 비교하는 연구들의 결과는 일관되지 않다. 모다피닐과 기타 정신자극제는 위약(placebo)에 비해 과도한 주간졸음을 개선하는데 효과적이거나, 암페타민(amphetamine)을 사용했던 환자에서는 모다피닐에 의한 졸음증상개선 효과는 크지 않고, 그 결과 암페타민으로 약물을 다시 변경하는 경우가 있다(Wise 등 2007). 한편, 암페타민을 중단한 후 충분한 시간이 지난 후(wash out period)에 모다피닐을 최대 용량을 투여한 경우에는 모다피닐만으로도 충분한 각성효과를 누릴 수 있으며 암페타민으로 바꿀 필요가 없었다(Wise 등 2007). 종합적으로 모다피닐의 효과를 다른 정신자극제와 비교한 결과 모다피닐을 투여한 군에서 기분상태와 삶의 질이 개선되었고 그 결과 치료에 대한 만족도가 높은 것으로 나타났다(Becker 등 2004).

모다피닐은 현재 소아에서 사용이 허가되지는 않았지만, 소아에서 사용하였을 때 효과적인 것으로 나타났다(Ivanenko 등 2003). 모다피닐의 효과를 2~18세 연령대의 소아를 대상으로 평가한 연구에 따르면, 모다피닐로 치료할 경우 학업 성적이 향상되었고 주간입면시간반복검사상 객관적인 지표도 향상되는 것으로 나타났다(Ivanenko 등 2003).

모다피닐을 투여할 때 한 번에 투여하는 것보다 아침과 오후로 나누어 투여하는 것이 더 효과적인 것으로 나타났다.

Armodafinil은 modafinil의 R-enantiomer로 반감기는 10~14시간이다. 196명의 기면증 환자를 대상으로 Armodafinil의 효과를 판정한 다기관, 무작위, 이중맹검 연구에 따르면, Armodafinil은 하루 동안 졸음증상을 유의하게 개선시켰고, Armodafinil의 부작용 양상은 modafinil과 유사하였다(Harsh 등 2006).

(2) 감마-하이드록시부티릭산(Gamma-hydroxybutyric acid)

감마-하이드록시부티릭산(GHB, Gamma-hydroxybutyric acid)은 탈력발작을 동반한 기면증에서 졸음과 탈력발작을 효과적으로 조절할 수 있다. 과거 GHB는 우울증, 불면증 그리고 알코올 의존증의 치료 등에 사용되었다(Tunnicliff 1997). GHB는 탈력발작과 기면증과 관련된 주간졸음증상의 개선을 위한 약물로 승인되었으며, 탈력발작의 개선을 위한 치료제로는 유일하게 승인 받은 약물이기도 하다(Morgenthaler 등 2007). GHB는 GABA 시스템에 작용하여 진정작용을 일으킨다(Tunnicliff 1997). GHB는 저용량에서는 도파민 분비를 자극하지만, 고용량에서는 도파민 분비를 오히려 억제한다

다. 그 결과 중추신경계를 자극하면서 동시에 억제하는 효과를 나타낸다. 또 GHB는 글루타메이트 분비를 촉진시키며 그 결과 정신자극효과를 나타낸다(Borgen 등 2004).

GHB와 위약을 비교한 연구에선 위약에 비해 효과적인 것으로 나타났다(Wise 등 2007). 모다피닐과 GHB의 효과를 비교한 연구에 따르면 객관적 지표와 주관적 지표 모두에서 GHB가 모다피닐에 비하여 우수한 것으로 나타났다(Black과 Houghton 2006). GHB의 탈력발작 치료효과는 투여 후 신속하게 나타나는데 비하여 졸음에 대한 치료효과는 지연되어 나타나며 6~8주 가량 소요된다. 졸음에 대한 치료 효과가 느리게 나타나는 점을 보면 GHB의 탈력발작 치료 기전과 졸음에 대한 치료 기전이 서로 다를 수 있다(Borgen 등 2004).

한편, GHB는 심각한 의존성, 남용 위험, 금단증상을 보인다(Elliott과 Burgess 2005). GHB는 “액체 엑스타시”라고도 불리며 복용했을 때 희열 등을 유발하며 범죄에 악용되기도 한다. 또 GHB는 중추신경억제제와 함께 투여할 수 없으며 알코올과 함께 복용했을 때 상승작용을 일으켜 심각한 중추신경억제 상태를 유발할 위험이 있다(Elliott과 Burgess 2005). GHB를 갑자기 중단하면 생명에 위험을 줄 수 있는 금단증상이 나타나며, 이 때 Baclofen이 사용된다(Wojtowicz 등 2008). GHB를 과량 복용하면 심각한 중추신경억제, 호흡곤란, 서맥, 간질발작 등이 나타날 수 있다(Elliott과 Burgess 2005).

GHB는 sodium oxybate로 존재하기 때문에 과량 복용 시 체내 소듐 수준을 높여서 체액변화를 유발하고 그 결과 심각한 심혈관계 위험을 초래할 수 있다(Peacock과 Benca 2010). 최대 투여 허용량인 9 g에는 1,638 mg의 소듐이 포함되어 있다. 그러므로 고혈압, 신장질환, 심장질환이 있는 사람들은 GHB를 처방 받기 전에 면밀한 평가를 요한다.

GHB의 흔한 부작용으로는 두통, 오심, 어지럼증, 비인후염, 졸음, 구토, 배뇨장애 등이 있다. 또 GHB를 복용하는 동안 호흡억제로 수면무호흡증이 악화될 위험이 있다. 수면보행증이 약물을 투여 받은 환자의 4%에서 나타나며(Peacock과 Benca 2010), GHB를 16년 동안 투여한 환자들의 32%에서 수면보행증이 나타났다는 보고가 있다(Peacock과 Benca 2010). 수면보행증 자체도 위험하므로 약물을 복용하는 환자들은 면밀한 주의를 기울여야 한다.

대부분의 기면증 환자들에서 짧은 낮잠이 도움이 되며 졸음을 회복시켜 준다.

2) 탈력발작의 치료

모다피닐과 정신자극제는 졸음증상을 조절하는 데는 효과적이지만 탈력발작의 조절에는 효과적이지 않다(Thorpy

2007).

탈력발작 치료에 GHB외에 삼환계항우울제(TCA, Tricyclic Antidepressant)가 수 십 년 동안 사용되어 왔다(Peacock과 Benca 2010). 탈력발작에 대한 항우울제의 치료기전은 명확하지 않으나 렘수면(REM sleep)을 억제함으로써 탈력발작을 조절하는 것으로 추정된다. 따라서 수면마비, 입면기 환각과 같은 다른 렘수면 관련 증상도 항우울제로 조절된다. 흔히 처방되는 삼환계항우울제로 Protriptyline, Desipramine, Imipramine, Clomipramine 등이 있다. 특히 Clomipramine은 세로토닌 수용체 차단효과가 가장 크며 그 결과 상당한 수준의 렘수면 억제 효과를 나타낸다. 삼환계항우울제는 심혈관계 부작용, 시야 흐림, 요 정체, 기립성 저혈압, 변비, 구갈과 같은 항콜린성 부작용, 성기능 장애 등의 부작용이 나타날 수 있다. 삼환계항우울제를 갑자기 중단할 경우 심각한 금단증상을 보이며 그 결과 반동성 탈력발작이 나타날 수 있다. 드물게 탈력발작이 수 시간에서 수 일 동안 이어지는 탈력발작지속상태(status cataplecticus)가 될 수도 있다.

삼환계항우울제가 탈력발작에 효과적이기 때문에, 다른 항우울제도 비슷한 용법으로 사용된다(Thorpy 2007). 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI, Specific Serotonin Reuptake Inhibitor)가 탈력발작을 줄이는데 효과적인 것으로 나타났으나 근거가 충분하지는 않다.

탈력발작이 동반된 기면증에서 모다피닐에 Duloxetine을 추가한 경우와 Duloxetine을 단독으로 투여한 경우 모두에서 탈력발작 증상과 졸음 증상이 호전된다(Izzi 등 2009). 또 Venlafaxine도 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 효과 때문에 탈력발작을 효과적으로 조절할 수 있다(Izzi 등 2009). 그러나 Venlafaxine의 경우 내성이 생기기 쉽고 재발 위험이 있다(Lee 등 2007).

새로운 항우울제는 기존의 삼환계항우울제에 비하여 부작용이 적다는 장점이 있다. 기면증의 호발 연령이 청소년기임을 감안하면 이들 항우울제가 환자의 기분상태에 미칠 영향에 대하여 고려해야 한다. 성기능장애, 두통, 위장관계 부작용, 수면 상태 변화 등이 항우울제 사용시 흔히 동반된다. Venlafaxine의 경우 지속적인 혈압상승을 유발할 수 있다. 삼환계항우울제의 경우 여러 가지 약물상호 작용을 나타낼 수 있다.

3) 기타 치료

기면증이 면역질환과 관련되어 있을 것이라는 점이 대두되면서 Plasmapheresis나 면역글로불린 정맥주사(intravenous immunoglobulin) 등이 가능한 치료적 대안으로 제시되고 있다(Dauvilliers 등 2004). 소규모 환자를 대상으로 한 연구에서 면역글로불린 정맥주사가 탈력발작 증상을 조절하

는데 효과적인 것으로 나타났다(Dauvilliers 등 2004). 그러나 이 치료로 낮 동안 졸음을 조절하지는 못 하였다(Dauvilliers 2006). 기면증 동물모델에 대한 연구에 따르면 Steroid, Azothiaprine, Methotrexate 등과 같은 면역억제제가 출생초기에 투여되었을 때 탈력발작 증상을 조절하고 수면상태를 호전시키는데 도움이 되는 것으로 나타났다(Boehmer 등 2004). 사람을 대상으로 한 몇몇 연구에서 steroid가 효과적인 것으로 나타났다(Hecht 등 2003). 하이포크레틴 자체를 투여하는 것도 시도되었으나 이 물질이 혈액-뇌 장벽(BBB)을 통과하지 못하여 효과가 없는 것으로 나타났다(Thorpy 2007).

기면증은 하이포크레틴-1 세포의 손상이 원인이므로 줄기세포를 이용하여 이를 대체하는 치료가 대두되고 있다. Mieda 등(Mieda 등 2004)은 하이포크레틴 세포가 손상된 쥐를 대상으로 Viral vector를 이용하여 하이포크레틴 유전자를 전달하여, 이를 과발현(Over expression)시킨 결과 탈력발작이 조절되었고, 램수면과 관련된 이상소견이 호전되는 것을 관찰하였다.

각성에 영향을 미치는 히스타민(Histamine) 시스템에 대한 연구가 진행되고 있다(Le 등 2008). 히스타민 H3 수용체는 중추신경계에 다량 존재하며 억제성-자가수용체이다. H3 수용체를 자극하면 진정작용이 나타나며 이를 억제하면 각성작용이 나타난다(Parmentier 등 2007). Leurs 등(Leurs 등 2005)은 H3 수용체 억제제가 기면증이 있는 개에서 증상의 빈도와 지속시간을 유의하게 감소시킨다고 보고하였다. H3 수용체 억제제가 사람에서 기면증상 치료에 도움을 줄 것으로 기대하고 있다.

결 론

기면증은 10대 후반부터 발병하는 중추신경계질환으로 심한 졸음, 탈력발작, 수면마비, 입면기 환각 그리고 야간수면의 분절이 특징이다. 수면다원검사와 주간입면시간 반복검사를 통하여 확진하게 된다. 기면증으로 확진된 경우 약물치료로 증상을 조절한다. 기존의 각성제에 비하여 부작용이 상대적으로 적은 모다피닐이 사용되고 있다. 감마-하이드로부티릭산은 탈력발작 치료에 효과적이다. 탈력발작의 치료에 Venlafaxine, SSRI, TCA 등의 약물이 사용되고 있다. 기면증의 병태생리가 밝혀지면서 면역기전을 이용한 치료가 시도되고 있으며, 하이포크레틴, 히스타민 시스템을 이용한 약물 치료도 연구되고 있다.

중심 단어 : 기면증 · 과다수면증 · 탈력발작.

REFERENCES

- Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30:13-26
- Shin YK, Yoon IY, Han EK, No YM, Hong MC, Yun YD, et al. Prevalence of narcolepsy-cataplexy in Korean adolescents. *Acta Neurol Scand* 2008;117:273-278
- Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:37-41
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511
- Fortuyn HA, Swinkels S, Buitelaar J, Renier WO, Furer JW, Rijnders CA, et al. High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *Sleep* 2008;31:335-341
- Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, et al. Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med* 2008;9:425-433
- Overeem S, Lammers GJ, van Dijk JG. Weak with laughter. *Lancet* 1999;354:838
- Naumann A, Bellebaum C, Daum I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J Sleep Res* 2006;15:329-338
- Aguirre M, Broughton R, Stuss D. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy? *J Clin Exp Neuropsychol* 1985;7:14-24
- Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-629
- Folkerts M, Rosenthal L, Roehrs T, Krstevska S, Murlidhar A, Zorick F, et al. The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. *Biol Psychiatry* 1996;40:208-214
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevssimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-1562
- Overeem S, Black JL, 3rd, Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev* 2008;12:95-107
- Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000;20:8620-8628
- Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep Med* 2007;8:427-440
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705-1711
- Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1712-1727
- Becker PM, Schwartz JR, Feldman NT, Hughes RJ. Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171:133-139
- Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 2003;4:579-582
- Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-774
- Tunnicliff G. Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB)--a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:581-590
- Borgen LA, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB. The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic admini-

- stration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol* 2004;44:253-257
- Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-946
- Elliott S, Burgess V. The presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in alcoholic and non-alcoholic beverages. *Forensic Sci Int* 2005;151:289-292
- Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gammahydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM* 2008;10:69-74
- Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res* 2010;131:338-349
- Izzi F, Placidi F, Marciani MG, Zannino S, Torelli F, Corte F, et al. Effective treatment of narcolepsy-cataplexy with duloxetine: a report of three cases. *Sleep Med* 2009;10:153-154
- Lee JH, Bliwise DL, Ansari FP, Goldstein FC, Cellar JS, Lah JJ, et al. Daytime sleepiness and functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:620-626
- Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 2004;56:905-908
- Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153
- Boehmer LN, Wu MF, John J, Siegel JM. Treatment with immunosuppressive and anti-inflammatory agents delays onset of canine genetic narcolepsy and reduces symptom severity. *Exp Neurol* 2004;188:292-299
- Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, et al. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 2003;26:809-810
- Mieda M, Willie JT, Hara J, Sinton CM, Sakurai T, Yanagisawa M. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4649-4654
- Le S, Gruner JA, Mathiasen JR, Marino MJ, Schaffhauser H. Correlation between ex vivo receptor occupancy and wakepromoting activity of selective H3 receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:902-909
- Parmentier R, Anaclet C, Guhenec C, Brousseau E, Bricout D, Giboulot T, et al. The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1157-1171
- Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-120