

주관적-객관적 수면시간 차이를 보이는 불면증 환자에서 일반적 불안에 비해 불면증 관련 자극으로 인한 뇌활성에 관한 기능적 자기공명영상 연구

Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain Reactivity to Insomnia-Related vs. General Anxiety-Inducing Stimuli in Insomnia Patients with Subjective-Objective Discrepancy of Sleep

김남범^{1*} · 이재준^{2*} · 조서은³ · 강승걸³

Nambeom Kim,^{1*} Jae Jun Lee,^{2*} Seo-Eun Cho,³ Seung-Gul Kang³

■ ABSTRACT

Objectives: Subjective-objective discrepancy of sleep (SODS) is a common symptom and one of the major phenotypes of insomnia. A distorted perception of sleep deficit might be related to abnormal brain reactivity to insomnia-related stimuli. We aimed to investigate differences in brain activation to insomnia-related stimuli vs. general anxiety-inducing stimuli among insomnia patients with SODS, insomnia patients without SODS, and healthy controls (HCs).

Methods: All participants were evaluated for subjective sleep status using a sleep diary and questionnaires; occult sleep disorders and objective sleep status were assessed using polysomnography and actigraphy. Task functional magnetic resonance imaging was performed during insomnia-related stimuli (Ins) and general anxiety-inducing stimuli (Gen). Brain reactivity to Ins versus Gen was compared among insomnia with SODS, insomnia without SODS, and HC groups, and a combined insomnia disorder group (ID, insomnia with and without SODS) was also compared with HCs.

Results: In the insomnia with SODS group compared to the insomnia without SODS group, the right precuneus and right supplementary motor areas showed significantly increased BOLD signals in response to Ins versus Gen. In the ID group compared to the HC group, the left anterior cingulate cortex showed significantly increased BOLD signals in response to Ins versus Gen.

Conclusion: The insomnia with SODS and ID groups showed higher brain activity in response to Ins versus Gen, while this was not observed in the insomnia without SODS and HC groups, respectively. These results suggest that insomnia patients with sleep misperception are more sensitive to sleep-related threats than general anxiety-inducing threats. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2020 : 27(1) : 24-31**

Key words: Brain reactivity · Insomnia · Insomnia-related stimuli · Sleep · Subjective-objective discrepancy · Task fMRI.

24

서 론

약영향을 준다(Ohayon 2002). 15년간 25,579명의 자료를 분석한 대규모 연구에서 37% 정도의 대상자가 짧은 수면(15.8%), 얇은 수면(16.6%), 전반적인 수면 불만족(8.5%) 등 불면증은 흔한 정신 증상이며 질환이며 삶의 질에 심각한

Received: June 4, 2020 / **Revised:** June 20, 2020 / **Accepted:** June 20, 2020

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. NRF-2017R1D1A1B03032431). 또한, 이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1A2C1007527).

¹가천대학교 의용생체공학연구소 *Department of Biomedical Engineering Research Center, Gachon University, Incheon, Korea*

²가천대학교 의과대학 *Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea*

³가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학과교실

Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Corresponding author: Seung-Gul Kang, Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: 032) 458-2818, Fax: 032) 468-9962, E-mail: kangsg@gachon.ac.kr

*Both authors contributed equally to this work.

주관적-객관적 수면시간 차이를 가지는 불면증의 뇌활성

불면증상을 경험한다고 보고하였다. 불면증은 이질적인 원인에 의한 증상이며 각 환자들은 다양한 임상적 특징을 가진다.(Benjamins 등 2017) 임상적인 편의성때문에, 국제수면장애진단분류 2판(American Academy of Sleep Medicine 2005)의 불면증 진단 범주에 포함되어 있던 다양한 불면증(예 : 급성 불면증, 정신생리성 불면증, 수면상태 오지각, 특발성 불면증 등)들은 3판(American Academy of Sleep Medicine 2014)에서 불면장애(Insomnia disorder, ID)라는 이름으로 단순화 되었다. 그러나 불면증의 신경생물학적 기전을 이해하기 위해서, 각 불면증의 아형의 특징을 연구하는 것은 필요하다. 역설적 불면증이라고도 불리는 수면상태 오지각(sleep state misperception, SSM)은 불면증의 9.2~50%로 추산되고(Coleman 등 1982 ; Sugerman 등 1985 ; Salin-Pascual 등 1992 ; Edinger 등 2000 ; Moon 등 2015), 주관적-객관적 수면에 유의한 불일치(subjective-objective discrepancy of sleep, SODS)가 있고 객관적인 수면다원검사 결과보다 수면잠복기를 과대평가하고 총수면시간을 과소평가한다(Harvey와 Tang 2012). 이전 문헌들에 따르면 수면상태 오지각의 원인에 대해 제안된 가설들은 1) 수면 관련된 위협에 대해 선택적 집중과 걱정, 2) 수면이 각성으로 잘못 지각, 3) 증가되는 생리적, 대뇌피질 각성, 4) 증상의 과장을 유발하는 심리적인 고통(Harvey와 Tang 2012)이 있다.

불면증의 50%는 만성화되는데(Morin 등 2009), 불면증의 지속에 핵심적인 요인들은 수면부족에 대한 왜곡된 지각, 수면관련 위협에 대한 선택적인 집중과 모니터링, 과도하게 부정적인 인지적 활동 등이며(Harvey 2002), 다른 유형의 불면증에 비해 SSM에서 인지적 왜곡이 더 심하다고 보고되었다(Harvey와 Tang 2012). 또한, 불면증 환자들에서는 건강한 사람들 또는 불면증이 없는 사람들과는 달리 수면이나 불면증 관련된 자극에 대해 불안반응이 집중되어 있다.

기능적 뇌영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 연구는 SSM과 불면장애에서 관찰되는 불면증에 대한 선택적 집중과 수면-관련 위협과 같은 인지적 왜곡의 생물학적 실체를 시각화 할 수 있는 좋은 연구방법으로, 이전 이 주제에 대한 연구들은(Baglioni 등 2014 ; Kim 등 2017 ; Spiegelhalter 등 2018) 불면증 환자들에서 수면 관련 그림이나 단어에 대한 뇌활성의 변화를 연구하였고 연구결과들은 유의한 뇌활성 변화와(Baglioni 등 2014 ; Kim 등 2017) 그렇지 않은 결과(Spiegelhalter 등 2018)가 혼재되어 있었다. 게다가 유의한 뇌활성 변화를 보이는 연구들에서조차 차이를 보이는 뇌영역이 불일치하였다(Baglioni 등 2014 ; Kim 등 2017).

이전 뇌영상 연구들의 불일치 소견의 이유 중 하나는 불

면증의 이질성, 즉 불면증은 원인과 특성이 다양한 상태이기 때문으로 생각된다. 그러나 이전 뇌영상 연구들중 SSM이나 SODS에 대한 연구는 거의 없었다. SODS를 동반한 불면증과 대조군을 비교한 F-18-불화디옥시포도당 양전자 방출 단층 촬영(Positron Emission Tomography, PET)연구가 보고된 적이 있으나(Kay 등 2017), 이외에는 이 주제에 대한 기능적 뇌영상 연구는 보고된 바가 없다.

본 연구의 목적은 1) SODS를 동반한 불면증, SODS를 동반하지 않은 불면증, 건강대조군(healthy control, HC)군 간에 일반적 불안을 유발하는 자극에 비해 불면증-관련 자극에 대한 뇌활성의 변화에 차이가 있는지 연구, 2) 일반적 불안을 유발하는 자극에 비해 불면증-관련 자극에 대한 뇌활성의 변화를 불면장애 환자(ID)와 대조군간 비교이다. 본 연구의 가설은 SODS를 동반한 불면증 군 또는 ID군이 SODS를 동반하지 않은 불면증 군이나 대조군에 비해 일반적인 불안을 유발하는 자극보다 불면증-관련 자극에 과도한 뇌활성을 보일 것이라는 것이다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

불면장애 환자와 대조군의 모집은 길병원 수면의학센터에서 이루어졌다. 모집은 병원 원내 게시판과 의사들이 의뢰한 환자, 그리고 온라인 광고를 통하여 이루어졌다. 피험자들의 연령은 18~70세였고 오른손 잡이만 참여하도록 하였다. 피험자의 참여기준과 배제기준에 대해 전화로 사전 스크리닝이 이루어졌고 내원한 연구참여 희망자들에 대해서는 수면의학을 전공한 정신건강의학과 전문의가 구조화된 면담을 하였다. 연구 참여의사를 밝힌 사람들에게 대해 서면 동의를 받았고 연구의 모든 과정은 길병원 IRB에 의해 승인되었다.

등록된 피험자들에 대해 야간수면다원검사와 fMRI가 시행되었다. fMRI는 수면다원검사 시행 후 1~2주 사이에 시행되었고 그 기간동안 매일 수면일기를 기록하게 하고 활동 기록기를 24시간 착용하도록 하였다.

연구 참여기준은 1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) (American Psychiatric Association 2013)의 불면장애 진단기준을 만족하는 사람으로 발병 후 6개월 이상 지난 사람, 2) 스크리닝에서 불면증 심각도 척도(Insomnia Severity Index, ISI)가 15점 이상(Cho 등 2014), 3) 수면일기의 결과 다음 불면증의 증상들 중 한가지 이상이 주3회 이상 : 총 각성시간(수면잠복기 + 입면 후 깨어있는 시간[wake after sleep onset, WASO])

60분 초과, 수면잠복기 45분 초과, WASO 45분 초과이다.

7~14일 동안의 수면일기-활동기록기 또는 수면일기-수면다원검사의 총수면시간을 비교하여 주관적-객관적 수면시간의 차이를 구하였고 SODS는 총수면시간 차이 60분이상, 수면효율 차이 15% 이상과 수면잠복기 60분 이상의 기준들 중 두가지 이상을 만족하면 정의되었다.

대조군의 등록기준은 1) 불면증을 포함한 정신질환 또는 수면장애의 증상이나 병력이 없음, 2) 스크리닝에서 ISI 4점 미만, 3) 수면일기에서 평균 총수면시간 6시간 이상이고 수면효율이 85% 이상, 4) 평생 정신과 약물이나 수면제를 복용한 적이 없음이었다.

불면증과 대조군의 공통된 배제기준은 1) 증상과 병력상 불면장애 외의 다른 주요 수면장애가 의심, 2) 한국판 베를린 설문지에서 수면무호흡증의 고위험군(Kang 등 2013) 또는 심한 주간 졸음(엠펙스 수면척도 17점 이상), 3) 수면다원검사에서 중등도 이상의 수면무호흡증(무호흡-저호흡지수 15 이상), 4) 수면다원검사서 다른 수면장애가 의심되는 경우[주기적 사지운동 지수(periodic limb movement during sleep index, PLMSI) 15회 이상 또는 rapid eye movement (REM) sleep without atonia가 나타남], 5) 교대근무자 또는 시간차가 나는 해외여행을 자주 하는 사람, 6) 체질량지수 30 이상, 7) 현재 또는 과거의 주요 정신질환의 병력(불면증 외), 8) 해밀턴 우울척도[Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS-17) 총점에서 수면관련 점수 (4, 5, 6번 항목)를 뺀 점수가 20점 이상(Zimmerman 등 2013)인 심한 우울증, 9) 주요한 내과 질환 또는 신경질환, 10) 체내 금속 물질, 심박동기, 폐쇄공포증 등의 MRI 촬영의 금지사유가 있는 경우, 11) 수유, 임신, 또는 연구기간 중 임신계획이 있는 경우, 12) 뇌 MRI에서 구조적 이상이다.

모든 참가자들은 최소한 연구참여 2주전부터 수면제를 포함한 정신과 약을 복용하지 않도록 하였고 수면다원검사와 fMRI 촬영일에는 음주, 카페인, 낮잠을 금하도록 하였다.

2. 수면다원검사와 활동기록기

야간 수면다원검사는 Embletta MPR sleep system (Natus, Pleasanton, CA, USA)에 의해서 시행되었다. 검사는 수면무호흡증 등의 불면증 외의 수면장애가 있는지와 객관적 수면시간을 확인하기 위해 시행되었다. 미국수면의학회 판독기준 2.4버전(Berry 등 2017)에 따라 RemLogic 3.4.4[®] (Embla Systems; Kanata, ON, Canada) 프로그램으로 잘 훈련된 수면기사와 수면전문가가 판독하였다. 활동기록기는 Actiwatch 2 device (Respironics Incorporated, Murrysville, PA, USA)를 사용하였다. 활동기록기의 데이터는

주관적-객관적 수면시간 차이를 가지는 불면증의 뇌활성

default medium sensitivity threshold (40 counts per epoch)로 판독하였고 Actiware software (version 6.0.8, Philips Respironics, Bend, OR, USA)를 활용하여 분석되었다.

3. fMRI 실험 paradigm의 개발

fMRI촬영시 보여줄 자극과제인 문장을 개발하고 적절한 문장을 찾기 위해 뇌영상 연구의 시작전에 별도의 피험자들에게 valence test를 시행하였다. 문장은 1) 불면증/수면에 관련된 인지적 왜곡이나 불안/걱정을 유발할 만한 문구 (insomnia-related stimuli, insomnia items, Ins), 2) 일반적인 걱정, 불안, 각성을 유발하는 문구들(general anxiety-inducing stimuli, general anxiety items, Gen), 3) 별다른 불안, 걱정을 유발하지 않을 중립적인 문장(neutral stimuli, neutral items, Neu)을 각각 50개씩 개발하였다. 불면증 28명, 건강인 54명을 대상으로 이 문장들에 대한 불안/걱정/각성/정서적 변동의 정도를 지필검사로 시행되는 valence test를 시행하였다. 피험자들에게 Likert 척도로 정서가를 1~10점으로 평가하게 하였고, 불면증 관련 문장의 경우 불면증 환자에서 정서가가 7이상으로 불안을 유발하는 문항들을 선별하고, 일반불안문항은 불면증 환자와 대조군 모두에서 정서가가 7이상인 문항들을 선정하였다. 중립문항은 두 군 모두에서 정서가가 평균 1점 미만인 문항을 선별하였다. 최종 선별된 문항들은 불면유발문항 15개, 일반불안문항 15개 중립문항 15개였다.

4. MRI 데이터 획득

뇌영상은 3 Tesla 장비(TrioTim Syngo ; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 획득하였다. fMRI 촬영은 Interleaved T2*-weighted EPI 방법을 사용하였으며, 측정 변수로는 반복시간(repetition time, TR) = 2000 ms, 에코시간(echo time, TE) = 30 ms, 영상시야(field of view, FOV) = 220 mm, 숙임각(flip angle, FA) = 90°, 영상두께(slice thickness) = 3.5 mm, 영상간격(in-plane resolution) = 3 × 3 mm, 매트릭스크기(matrix size) = 64 × 64로 설정하였다. 각 피험자당 2번의 run을 수행하였고 하나의 run 당 230개의 기능영상을 얻었다. fMRI 촬영 이후, 뇌의 구조적 영상을 획득하기 위해 T1-weighted 3D gradient를 이용하여 T1 영상을 획득하였다. T1 영상의 측정 변수는 다음과 같다 : TR = 1900 ms, TE = 3.3 ms, 역위시간(Inversion time, TI) = 900 ms, FA = 9°, slice thickness = 1.0 mm, in-plane resolution = 0.5 × 0.5 mm, FOV = 250 mm, matrix size = 416 × 512. 전체 촬영시간은 40분 정도가 소요되었다.

5. fMRI 실험 과정

피험자는 fMRI 촬영 전에 촬영 동안에 수행해야 할 과제에 대해서 상세한 설명을 듣고 과제를 충분히 익힌 후, fMRI 촬영을 실시하였다. fMRI 실험디자인은 block design으로서 수행 과제는 불면증 자극(Insomnia item, Ins), 일반 불안자극(General item, Gen), 중립자극(Neutral item, Neu)으로 구성되었고 각 run에서 3 종류의 수행과제 자극이 무작위 순서로 각 4 번씩 제시되었으며 모든 피험자에서 2번의 run이 수행되었다. 각 block은 자극구간과 반응구간으로 구성되었고 각 각 6초간 제시되었다. 자극구간과 반응구간 사이에 십자 사인이 6 초간 나타나고 각 block 간에는 점 사인이 10~12 초 안에서 jittering 방식으로 제시되었다. 각 run의 시작에서는 수행과제의 시작을 알리는 십자 사인이 1 초 동안 제시되었다. 반응구간 동안 피험자는 이전 자극구간에서 느꼈던 정서적인 강도를 4 단계(1단계 = 불안이나 걱정 없음, 2단계 = 경미한 불안/걱정, 3단계 = 상당한 불안/걱정, 4단계 = 심한 불안/걱정)로 구분하고 정서적 강도에 따라 4 개의 버튼 중 하나를 누르도록 하였다. 모든 반응에 대한 시간과 점수를 기록하였다. 총 fMRI 획득시간은 20 분이 소요되었다. 자극 DMDX software (<http://www.u.arizona.edu/~kforster/dmdx/dmdx.htm>)를 통해서 제시되었다.

6. 임상데이터에 대한 통계분석

인구학적 정보와 임상적 정보는 independent t 검정, 일원배치 분산분석, 교차분석을 이용하여 분석하였다. 임상데이터 분석에 대한 통계적 유의성은 양측검정 $p < 0.05$ 로 하였으며 통계프로그램으로는 SPSS for Windows ver. 23 (SPSS ; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

7. 뇌영상 전처리 과정과 fMRI 분석

fMRI 자료는 SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 프로그램을 사용하여 분석하였다. EPI 영상이 자기적 평형상태(non-equilibrium effect)에 도달하기 전의 처음 6개의 영상은 분석에서 제외하였다. 먼저 각 피험자 내에서 EPI 영상촬영 간의 움직임 보정하기 위해 위치 재정렬(realignment)을 시행하였고 재정렬이 끝난 후에 재정렬 된 영상들을 이용해서 EPI 평균영상을 얻었다. 얻어진 EPI 평균영상을 기준으로 T1 영상을 공간정합(coregistration) 한 후, T1 영상을 이용하여 Montreal Neurological Institute (MNI)에서 제공하는 T1 정규영상(template)에 공간정규화(spatial normalization)을 시행하였다. 이 때 얻어진 공간정규화 파라미터를 EPI 영상 전체에 적용하여 EPI 영상의 공간정규화를 시행하였다. 마지

막으로 EPI 영상의 신호대잡음비를 높이고 영상정규화 과정에서의 발생할 수 있는 피험자 간 오차를 보정해 주기 위해서 8 mm FWHM (full width at half maximum) Gaussian kernel로 공간편평화(smoothing)를 실시하였다. 영상 분석 시에 저주파 잡음은 128초의 high-pass-filter로 제거하였다. EPI 영상 자료의 통계분석은 복셀기반 일반선형모델(voxel-based general linear model)을 이용하여 분석하였다. 각 개인별 fMRI 신호분석(subject-level analysis)에서, *Ins*, *Gen*, 2개의 수행과제의 자극구간을 관심 있는 독립변수로 설정하였고 회귀모형의 잔차를 줄이기 위해서 Neu 수행과제 그리고 각 수행과제의 반응구간과 십자사인 구간도 회귀모형에 추가하였다. EPI 영상 획득 중 움직임에 의한 신호변화를 보정하기 위해서 위치 재정렬 교정변수를 공변량으로 사용하였다. 그룹분석(second-level analysis)을 위해서 각 피험자 별로 관심독립 변수들(*Ins*, *Gen* 수행과제의 자극구간)에 해당되는 대조영상(contrast image)을 얻었다. 그룹분석은 3개의 그룹간(SODS가 있는 불면증군, SODS가 없는 불면증군, HC) 또는 두 그룹(ID, HC)간에 차이를 보기 위해서 factorial ANOVA 분석을 실시하였고 그룹 간 나이, 성별, 그리고 교육수준을 차이를 보정하기 위해서 이들을 공변량으로 모델에 추가하였다. 그룹 통계분석에서 복셀 수준 유의확률이 uncorrected $p < 0.001$, 그리고 cluster 수준에서 유의확률이 corrected $p < 0.05$ 를 만족하는 영역을 통계적으로 유의하다고 판단하였다. Cluster 수준에서 위양성확률은 AFNI (<https://afni.nimh.nih.gov>)에 포함되어 있는 3dClustSim을 이용하여 계산하였다. 뇌활성화의 해부학적 위치는 peak z 값을 기준으로 AAL2 (<http://www.gin.cnrs.fr/AAL2>)를 사용하여 정의하였고 fMRI 결과의 시각화는 MRICroGL (<http://www.cabiatl.com/mricrogl>)를 이용하였다.

결 과

1. 인구학적, 임상적 특징과 수면다원검사 결과

28명의 불면증 환자와 16명의 건강대조군의 뇌영상 데이터가 최종 결과 분석에 사용되었다. 불면증에 피험자는 앞서 기술된 기준에 따라 SODS를 동반한 불면증군(13명)과 SODS가 없는 불면증군(15명)으로 분류하였다. 세 군의 인구학적, 임상적인 특징은 Table 1에 기술되어 있다. 세 군간에 연령($p = 0.001$)과 교육기간($p = 0.001$)에 유의한 차이가 있었으나 성비의 차이는 없었다. 불면증군과 대조군에는 성비와 연령의 유의한 차이는 없었다. 불면증의 유병기간은 SODS 동반 불면증군에서 8.1년, SODS없는 불면증군에서

Table 1. Demographic and clinical data at baseline of the participants

Variables	Insomnia with SODS	Insomnia without SODS	HC	Statistics*
Age, years	57.77 ± 8.72	40.33 ± 13.84	41.25 ± 14.75	F = 7.89, p = 0.001
Gender, male/female	4 / 9	4 / 11	5 / 11	$\chi^2 = 0.09, p = 1.000$
Education, years	11.92 ± 3.82	14.43 ± 3.25	15.81 ± 2.29	F = 5.62, p = 0.007
Duration of insomnia, years	8.08 ± 7.54	8.48 ± 10.44	—	
ISI score (at screening)	20.54 ± 3.33	20.27 ± 4.50	1.19 ± 1.38	F = 173.19, p < 0.001
PSQI (at screening)				
Total score	14.69 ± 3.01	13.20 ± 2.11	2.81 ± 1.43	F = 128.69, p < 0.001
TST, min	267.69 ± 91.21	294.00 ± 85.76	441.25 ± 61.74	F = 20.80, p < 0.001
Sleep efficiency, %	61.57 ± 23.58	74.09 ± 22.34	95.12 ± 7.87	F = 11.85, p < 0.001

Data are mean ± standard deviation (SD) or n (%) values. * : Statistical tests were performed using analysis of variance and chi-square test. HC : healthy control, ISI : Insomnia Severity Index, PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index, SODS : subjective objective discrepancy of sleep, TST : total sleep time

Table 2. Sleep diary and polysomnographic data from participants

Variables	Insomnia with SODS	Insomnia without SODS	HC	Statistics*
Sleep diary				
TST, min	258.22 ± 111.02	351.18 ± 95.00	425.69 ± 65.74	F = 12.16, p < 0.001
Sleep latency, min	70.05 ± 44.88	41.73 ± 40.49	12.19 ± 7.85	F = 10.30, p < 0.001
Sleep efficiency, %	52.72 ± 13.10	76.56 ± 8.97	94.69 ± 3.42	F = 77.06, p < 0.001
WASO, min	98.59 ± 67.41	20.34 ± 11.36	3.03 ± 2.64	F = 76.12, p < 0.001
Polysomnographic data				
TST, min	351.38 ± 75.19	369.39 ± 80.23	397.77 ± 75.73	F = 1.35, p = 0.272
Sleep latency, min	34.83 ± 55.34	47.95 ± 84.23	14.19 ± 15.50	F = 1.32, p = 0.278
Sleep efficiency, %	76.54 ± 12.16	74.05 ± 16.04	85.78 ± 8.48	F = 3.75, p = 0.032
WASO, min	73.79 ± 39.68	89.58 ± 83.68	53.16 ± 34.87	F = 1.57, p = 0.220
AHI, number per hour	5.87 ± 4.81	2.51 ± 2.78	4.04 ± 6.83	F = 1.49, p = 0.238
PLMSI, number per hour	2.51 ± 7.99	0.79 ± 2.71	0.50 ± 1.33	F = 0.747, p = 0.480

Data are mean ± standard deviation (SD) or n (%) values. * : Statistical tests were performed using analysis of variance. AHI : Apnea-Hypopnea Index, HC : healthy control, PLMSI : periodic limb movements during sleep, SODS : subjective objective discrepancy of sleep, TST : total sleep time, WASO : wake after sleep onset

8.5년으로 유의한 차이는 없었다($t = -0.013, p = 0.911$).

수면일기와 수면다원검사 결과는 Table 2에 기술되어 있다. 수면일기에서 평균 총수면시간과 수면효율은 세군 간 유의한 차이($p < 0.001$)를 보였다. 수면다원검사 결과 수면효율은 세 군간 유의한 차이를 보였으나($p = 0.018$), 총수면시간, 수면잠복기, 무호흡저호흡지수, 주기적사지운동지수는 세 군간 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

2. 일반적 불안 자극에 대비한 불면증 관련 자극의 BOLD 신호증가의 군간 비교

복셀기반 그룹분석은 연령, 성별, 교육기간을 공변량으로 하여 factorial ANOVA design으로 통계분석을 실시하였다. SODS가 있는 불면증군과 HC군간, 그리고 SODS가 없는 불면증군과 HC 그룹간의 분석에서는 주어진 기각치 수준에서 통계적으로 유의미한 차이를 보이는 영역이 없었다. SODS 동반 불면증과 SODS 없는 불면증 군간 비교에서는

우측 설전부(precuneus, $z = 4.64$, cluster size = 378)와 우측 보조운동영역(supplementary motor area ; SMA, $z = 4.47$, cluster size = 151) 영역에서 유의미한 차이가 관찰되었고 ID와 HC 그룹 간 비교에서는 좌측 대상회(anterior cingulate cortex ; ACC, $z = 4.03$, cluster size = 176) 영역에서 유의미한 차이가 있었다(Figure 1, Table 3).

고 찰

우리는 본 연구에서 일반적 불안 유발 자극 대비 불면증 관련 자극에 대해 주관적-객관적 수면시간 차이를 보이는 불면증 환자가 차이를 보이지 않는 환자에 비해 우측 설전부와 보조운동영역에서 뇌활성이 증가되며 불면증 군은 대조군에 비해 좌측 대상회 영역에서 높은 뇌활성을 나타내는 것을 발견하였다.

수면시간의 오지각이 불면증 관련된 단서에 민감하다는

Figure 1. Brain areas showing increased BOLD signals in the contrast of *Ins vs. Gen* among groups. (A) Brain areas showing increased BOLD signals in insomnia with SODS groups compared to insomnia without SODS group included right precuneus and right SMA. (B) In combined ID group compared to HC group, right ACC showed statistically significant brain reactivity. The statistical threshold was voxel-wise uncorrected $p < 0.001$ with cluster-wise FWE corrected $p < 0.05$ (141 voxels). ACC : anterior cingulate cortex, FWE : family-wise error, Gen : general item, HC : healthy control, ID : insomnia disorder, insomnia with and without SODS, *Ins* : insomnia item, SMA : supplementary motor area, SODS : Subjective-objective discrepancy of sleep.

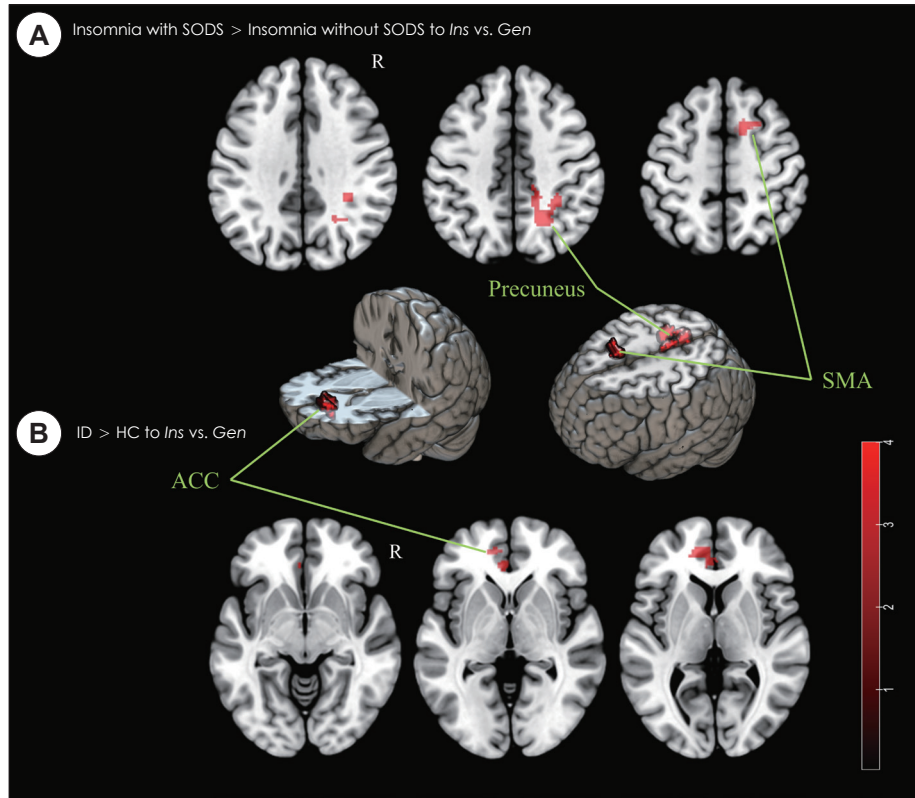


Table 3. Group comparison results exhibiting increased BOLD signals to the contrast of *Ins vs Gen*

Group comparison	Region	Peak MNI coordinate (mm)			Peak Z Score	Extents (K _v)
		x	y	z		
Insomnia with SODS > HC	NS					
Insomnia without SODS > HC	NS					
Insomnia with SODS > Insomnia without SODS	Rt. Precuneus	20	-56	42	4.63	378
	Rt. SMA	14	10	24	4.47	151
ID > HC	Lt. ACC	-14	46	2	4.03	176

The statistical threshold was voxel-wise uncorrected $p < 0.001$ with cluster-wise FWE corrected $p < 0.05$ (141 voxels). FWE corrected cluster size was calculated using 3dClusSim. x, y, z was coordinates of maximum activated brain region in MNI. ACC : anterior cingulate cortex, BOLD : blood oxygen level dependent, Gen : general anxiety-inducing stimuli, FWE : family-wise error, HC : healthy control, ID : insomnia disorder, insomnia with SODS and without NOSODS, *Ins* : insomnia-related stimuli, Lt : left, MNI : Montreal Neurologic Institute stereotactic standard brain template, NS : no significant finding, Rt : right, SMA : supplementary motor area, SODS : subjective-objective discrepancy of sleep

이전 연구들이 있었다. 수면과 불면증 관련된 자극에 선택적인 집중과 관찰을 하는 것이 수면상태에 대한 오지각에 기여하는 것으로 보고되었다(Harvey와 Tang 2012). 선택적 집중과 관찰은 밤에 들려오는 시계소리와 같은 외부적 요인의 관찰과 잠을 자지 못할 것 같은 신체의 느낌과 같은 내부적 관찰로 나눌 수 있다(Harvey와 Tang 2012). 불면증 환자들이 내부적/외부적 관찰에서 이러한 단서를 감지할 때 이를 숙면을 위협하는 요인으로 간주하여(Clark 1999), 뇌를 과활성화시켜 과각성(hyperarousal)을 발생시키며 결국 수면을 방해하는 각성과 불면을 일으킨다. 본 연구는 이러한 이론의 일부를 기능적 뇌영상으로 증명했다는데 의미

가 있다.

수면시간의 오지각에 대한 이전 기능적 뇌영상 연구는 거의 없다. 이전에 보고된 유일한 PET 연구는 군(일차성 불면증 vs 대조군)과 수면잠복기의 주관적-객관적인 차이의 상호작용이 대뇌 포도당 대사율에 유의한 영향을 미친다는 결과를 보고하였다(Kay 등 2017). 이 연구의 불면증 환자에서 수면잠복기의 주관적-객관적 차이와 불면증 환자의 비렘수면중 우측 대뇌섬(right anterior insula)와 중간/후방 대상회(middle/posterior cingulate)의 포도당 대사율이 음의 상관관계를 보였다(Kay 등 2017).

불면증-관련 자극을 사용한 몇 개의 fMRI 연구들이 이전

에 보고되었다. Baglioni 등은 만성 불면증 환자에서 불면증 관련된 사진자극(예, 밤에 침대에 누워있는 사진)을 주었을 때 편도(amygdala)의 반응성이 증가함을 보고하였고(Baglioni 등 2014), Kim 등은 정신생리성불면증 환자에서 중심 앞 피질(precentral cortex), 전전두엽 피질(prefrontal cortex), 기본상태회로(default mode network) 영역이 불면증 관련 그림에 과각성 반응을 보이고 불면증 인지행동치료 이후 과각성이 정상화된다는 결과를 보고하였다(Kim 등 2017). 또한 Kim 등은 정신생리성불면증 환자의 인지행동치료 전후의 fMRI 연구에서 치료 후 좌측 중간 측두엽 영역(left middle temporal area)과 좌측 중간 후부엽 영역(left middle occipital area)의 뇌활성이 감소하였다고 보고하였다(Kim 등 2019). 그러나 Spiegelhalter 등은 수면과 관련된 단어 자극을 준 fMRI 연구에서 그들의 가설과는 달리, 수면관련 단어와 대조 단어에 대한 뇌활성은 뇌의 어느 영역에서도 유의한 차이를 보이지 않았다(Spiegelhalter 등 2018).

본 연구의 제한점은 피험자수가 적다는 것이다. 불면장애 환자들 중 다른 정신장애, 내외과적 질환, 다른 수면장애 등을 철저히 배제하였고 수면제 복용을 매일 해야 하는 사람은 참여할 수 없어 많은 피험자들이 탈락되거나 연구참여를 시작하지 못하여 피험자의 숫자가 충분하지 못하였다. 그러나 본 연구의 피험자들은 철저한 스크리닝 절차 이후 등록되어 보다 정확한 표현형을 가진다고 할 수 있다.

본 연구에서 유의한 뇌활성의 증가를 보인 우측 설전부, 보조운동영역, 좌측 대상회 영역이다. 설전부의 기능은 명확하게 밝혀지지는 않았으나 자의식, 삽화적 기억, 시공간 기능, 실행기능, 의식(consciousness) 등과 관련된 기능을 하는 것으로 알려져 있다(Fletcher 등 1995 ; Lou 등 2004 ; Cavanna 2007). 이전 PET 연구에서 설전부는 대상회영역과 함께 의식처리과정에 관여하고 각성과 수면에 관여하여 서파수면과 렘수면 동안에 가장 비활성화되고 각성시에 가장 대사가 높아지는 영역으로 보고되었다(Vogt와 Laureys 2005 ; Cavanna 2007). 또한, 치매의 수면장애에서 이 영역의 뇌 부피가 감소함이 보고되었다(Matsuoka 등 2018). 대상회영역은 설전부와 함께 각성과 수면에 관여하는 것으로 알려져 있고(Vogt와 Laureys 2005), 이전 PET 연구에서 수면잠복기의 주관적-객관적 차이와 불면증 환자의 비렘수면 중 포도당 대사율이 음의 상관관계를 보였던 영역이다(Kay 등 2017). 특히 앞 대상회의 경우에는 대조군에 비해 일차성 불면증 군에서 뇌 부피가 증가하는 양상을 보였고(Winkelmann 등 2013), magnetic resonance spectroscopy 연구에서 이 영역의 낮은 gamma-aminobutyric acid (GABA) 농도와 짧은 수면시간이 연관된다는 것이 보고된 바 있다(Park

등 2020).

본 연구는 수면시간의 주관적-객관적 차이를 가지는 불면증 환자들이 차이를 가지지 않는 불면증 환자에 비해, 일반적 불안-유발 자극에 대비 불면증 관련 자극에 대해 뇌의 특정 영역에서 증가된 활성을 확인하였다. 본 연구의 결과로 수면시간의 오지각을 동반한 불면증 환자들은 일반적 불안-유발 자극 보다 불면-관련 자극에 보다 선택적으로 집중하여 뇌의 과활성이 유발됨이 증명되었다. 향후 본 연구의 결과가 다른 연구들에서도 검증되기를 희망한다.

요 약

목 적 : 주관적-객관적 수면시간의 차이는 불면증의 흔한 증상이자 주요한 유형이다. 본 연구는 주관적-객관적 수면시간 차이가 있는 불면증군, 주관적-객관적 수면시간 차이가 없는 불면증군, 건강대조군을 대상으로 전반적 불안-유발 자극에 대비하여 불면-관련 자극에 대한 뇌활성의 구간 차이가 있는지를 밝히고자 하였다.

방 법 : 모든 피험자들은 수면일기와 임상척도로 주관적 수면상태를, 수면다원검사와 활동기록기로 객관적 수면상태와 불면증 외의 수면장애를 확인하였다. 기능적 뇌영상 촬영동안 불면증-관련 문장 자극과 일반 불안-유발 문장자극을 피험자들에게 주어 유발되는 뇌활성의 세 구간 차이가 있는지를 비교하였다. 뇌활성은 전체 불면증군(주관적-객관적 수면시간의 차이 여부에 상관없이)과 건강대조군 두 구간에도 비교되었다.

결 과 : 주관적-객관적 수면시간 차이가 없는 불면증군에 비해 차이가 있는 불면증 군에서 일반적 불안-유발 자극 대비 불면-관련 자극에 대해 우측 설전부와 보조운동영역에서 유의하게 증가된 blood oxygen level dependent (BOLD) 신호를 보였다. 또한, 같은 자극에 대해 통합 불면증군이 대조군 보다 좌측 앞 대상회 영역에서 유의하게 증가된 BOLD 신호를 보였다.

결 론 : 본 연구의 결과는 주관적-객관적 수면시간 차이를 가지는 불면증이 주관적-객관적 수면시간 차이가 없는 불면증에 비해 일반적 불안-유발 자극보다 불면-관련 자극에 대해 더 선택적인 집중과 불안을 가지고 증가된 뇌활성을 보인다는 결과로 수면상태 오지각이 증가된 불면증 자극에 선택적인 불안을 보임을 시사한다.

중심 단어 : 과제수행기능적뇌영상 · 뇌활성 · 불면-관련 자극 · 불면증 · 주관적-객관적 차이.

REFERENCES

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. *Diagnostic and Coding Manual 2005*:51-55.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders—Third Edition (ICSD-3). AASM Resource Library 2014.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®), American Psychiatric Pub;2013.
- Baglioni C, Spiegelhalter K, Regen W, Feige B, Nissen C, Lombardo C, et al. Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep* 2014;37:1907-1917.
- Benjamins JS, Migliorati F, Dekker K, Wassing R, Moens S, Blanken TF, et al. Insomnia heterogeneity: characteristics to consider for data-driven multivariate subtyping. *Sleep Med Rev* 2017;36:71-81.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017;13:665-666.
- Cavanna AE. The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 2007;12:545-552.
- Cho YW, Song ML, Morin CM. Validation of a Korean version of the insomnia severity index. *J Clin Neurol* 2014;10:210-215.
- Clark DM. Anxiety disorders: why they persist and how to treat them. *Behav Res Ther* 1999;37 Suppl 1:S5-27.
- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *JAMA* 1982;247:997-1003.
- Edinger JD, Fins AI, Glenn DM, Sullivan RJ Jr, Bastian LA, Marsh GR, et al. Insomnia and the eye of the beholder: are there clinical markers of objective sleep disturbances among adults with and without insomnia complaints? *J Consult Clin Psychol* 2000;68:586-593.
- Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 1995;2:195-200.
- Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther* 2002;40:869-893.
- Harvey AG, Tang NK. (Mis)perception of sleep in insomnia: a puzzle and a resolution. *Psychol Bull* 2012;138:77-101.
- Kang K, Park KS, Kim JE, Kim SW, Kim YT, Kim JS, et al. Usefulness of the Berlin Questionnaire to identify patients at high risk for obstructive sleep apnea: a population-based door-to-door study. *Sleep Breath* 2013;17:803-810.
- Kay DB, Karim HT, Soehner AM, Hasler BP, James JA, Germain A, et al. Subjective-Objective Sleep Discrepancy Is Associated With Alterations in Regional Glucose Metabolism in Patients With Insomnia and Good Sleeper Controls. *Sleep* 2017;40:zsx155.
- Kim N, Kang SG, Lee YJ, Kim SJ, Kim S, Choi JW, et al. Decreased regional brain activity in response to sleep-related sounds after cognitive behavioral therapy for psychophysiological insomnia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:254-261.
- Kim SJ, Lee YJ, Kim N, Kim S, Choi JW, Park J, et al. Exploration of changes in the brain response to sleep-related pictures after cognitive-behavioral therapy for psychophysiological insomnia. *Sci Rep* 2017;7:12528.
- Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, et al. Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6827-32.
- Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, et al. Neural correlates of sleep disturbance in Alzheimer's disease: role of the precuneus in sleep disturbance. *J Alzheimers Dis* 2018;63:957-964.
- Moon HJ, Song ML, Cho YW. Clinical Characteristics of Primary Insomniacs with Sleep-State Misperception. *J Clin Neurol* 2015;11:358-363.
- Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:447-453.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
- Park S, Kang I, Edden RAE, Namgung E, Kim J, Kim J. Shorter sleep duration is associated with lower GABA levels in the anterior cingulate cortex. *Sleep Med* 2020;71:1-7.
- Salin-Pascual RJ, Roehrs TA, Merlotti LA, Zorick F, Roth T. Long-term study of the sleep of insomnia patients with sleep state misperception and other insomnia patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:904-908.
- Spiegelhalter K, Baglioni C, Regen W, Kyle SD, Nissen C, Hennig J, et al. Brain reactivity and selective attention to sleep-related words in patients with chronic insomnia. *Behav Sleep Med* 2018;16:587-600.
- Sugerman JL, Stern JA, Walsh JK. Daytime alertness in subjective and objective insomnia: some preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1985;20:741-750.
- Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005;150:205-217.
- Winkelman JW, Plante DT, Schoerning L, Benson K, Buxton OM, O'Connor SP, et al. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia. *Sleep* 2013;36:991-998.
- Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-388.