

CASE REPORT

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2019;58(3):252-258
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

외상성 뇌손상 후 수면-각성 리듬 교란을 동반한 환자의 증례

강원대학교병원 정신건강의학과,¹ 신경과,² 강원대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실³

김은지¹ · 김성현² · 이정희^{1,3}

A Patient with the Disrupted Sleep-Wake Rhythm after Traumatic Brain Injury

Eunji Kim, MD¹, Seongheon Kim, MD², and Jung Hie Lee, MD, PhD^{1,3}

¹Departments of Psychiatry, ²Neurology, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

³Department of Psychiatry, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Many patients with a traumatic brain injury (TBI) experience a range of sleep problems. Although some studies investigated the pathophysiology of sleep-wake cycle disturbances in TBI patients, it has not been clarified. This paper presents a middle aged female patient who showed sleep deprivation and sleep-wake cycle disturbances for approximately three months after TBI. The improvement in the subjective and objective sleep quality was shown by the sleep diary and actigraphy during this period. Moreover, the dim light melatonin onset (DLMO) had been delayed before returning to the normal range in 3 months. In addition, the patient showed an improvement in the neurocognitive function, including attention, memory and language function, along with a consolidation of the sleep-wake cycle. This case showed that the sleep disturbance following a TBI was probably caused by the disrupted melatonin rhythm based on the abnormality of the DLMO. In addition, the cognitive dysfunction after TBI could be associated with sleep-wake cycle disturbances because its gradual improvement occurred as the sleep disturbance diminished. Further studies on the change in circadian rhythm after a brain injury related to neurocognitive impairment are required.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(3):252-258

KEY WORDS Traumatic brain injury · Sleep-wake rhythm · Neurocognitive function.

Received April 1, 2019
Revised May 13, 2019
Accepted June 6, 2019

Address for correspondence

Jung Hie Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Kangwon National University Hospital,
156 Baekryung-ro, Chuncheon 24289,
Korea
Tel +82-33-258-2000
Fax +82-33-258-9436
E-mail jhielee@kangwon.ac.kr

서 론

외상성 뇌 손상 이후 수면-각성 장애는 흔하고 지속적인 후유증으로 알려져 왔으며 불면, 과수면 장애, 일주기 리듬(circadian rhythm) 관련 수면 장애 등 다양한 양상을 보인다.¹⁾ 외상 후 수주 이내의 급성기로부터 수 년이 지난 만성기에 이르기까지 모든 시기에서 수면-각성 장애는 보고가 되고 있으나 그 기전은 명확히 밝혀지지 않고 있다.²⁾ 외상성 뇌 손상 이후 발생하는 일주기 리듬 관련 수면 장애는 주로 위상 지연형(phase-delay type), 또는 불규칙적 수면-각성형(irregular sleep-wake pattern)의 특징을 보인다.²⁾ 이와 관련하여 외상성 뇌 손상 이후 관찰되는 수면-각성 주기의 변화 및 멜라토닌 분비 변화에 관한 연구가 이루어져 왔다.

외상성 뇌 손상은 직접적인 뇌 신경 회로의 손상뿐만 아니라, 염증, 부종, 압박, 허혈 등의 간접적인 결과로 인한 뇌 신경의 손상 역시 가져올 수 있다.³⁾ 특히 시상하부에 위치한

교차상핵(suprachiasmatic nucleus, 이하 SCN)은 일주기 조정자(circadian pacemaker)의 역할을 하며, 이런 SCN의 손상은 수면-각성 주기의 교란을 가져온다고 알려져 있다.⁴⁾ 외상성 뇌 손상 이후 발생하는 일주기 리듬 관련 수면 장애의 또 다른 원인은 환자의 일주기 리듬에 영향을 줄 수 있는 활동 시간의 변화, 빛에 대한 노출, 식사의 변화 등이 될 수 있으며, 외상성 뇌 손상 이후 흔히 발생하는 기분 장애 및 다양한 약물의 투약 역시 그 원인이 될 수 있다.¹⁾

멜라토닌은 송과선(pineal gland)에서 분비되는 호르몬으로 수면-각성 주기 조절의 역할을 한다.⁵⁾ 외상성 뇌 손상 환자군에서 정상 대조군에 비해 저녁 시간 멜라토닌 생성이 감소되어 있음을 보고한 연구⁶⁾가 있으며 외상성 뇌 손상이 멜라토닌 생성에 영향을 주어 수면-각성 주기의 교란을 가져온다는 가설을 제안하고 있다. 또한 급성기 외상성 뇌 손상 환자에서 수면-각성 주기 공고화(sleep wake cycle consolidation)가 빨리 이루어질수록 외상성 뇌 손상 환자의 인

지, 의식 회복 정도가 빠르며 좋은 예후를 가진다고 보고되고 있어,⁷⁾ 외상성 뇌 손상 환자의 치료 및 예후에서 수면 장애 호전의 중요성을 강조하고 있다. 그럼에도 불구하고 외상성 뇌 손상 후 급성기-아급성기의 수면 장애 및 멜라토닌 농도 변화에 관해 보고된 연구 결과는 제한적이며 국내 연구 결과는 거의 없다.

본 증례는 교통사고 이후 뇌 손상으로 인하여 급성, 아급성기 동안 약물 치료에 반응을 보이지 않는 심각한 수면-각성 주기의 이상 및 수면 박탈이 지속되었던 환자이다. 사고 이후 16일차에서부터 90일차까지 수면 양상의 변화를 수면 일지와 액티그래피를 통해 평가하였으며, 타액 멜라토닌 농도 측정을 통해 약광 멜라토닌 분비 시작점(dim light melatonin onset, 이하 DLMO)의 변화를 알아보려고 하였다. 또한 임상 경과를 관찰하는 동안 총 세 차례의 서울 신경심리 검사를 실시하여 인지 기능의 변화를 평가하였다.

뇌 손상 이후 수면-각성 주기의 교란이 2~3개월간 지속된 환자에서 DLMO가 지연됨을 타액 멜라토닌 농도 검사를 통해 확인할 수 있었으며, 교란되었던 수면-각성 주기가 공고화되는 것과 병행하여 환자의 인지 기능 호전이 이루어진 소견을 확인하여 증례 보고를 하고자 한다.

본 증례 보고에 대해 강원대학교병원 생명의학연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 심사 면제 승인(과제번호 : KNUH-2019-05-007)을 받았으며, 환자 본인 및 보호자에게 서면 동의를 획득하였다.

증 례

46세의 고졸 학력인 기혼의 여자가 교통사고 발생 1시간 뒤 응급실에 도착하였다. 의무기록에 의하면, 응급실 도착 당시 환자는 기면 상태의 의식 수준으로 평가되었으며 글라

스고우 혼수 척도(Glasgow Coma Scale, 이하 GCS) 8점이었다. 뇌 영상 검사에서 대뇌 피질의 지주막하 출혈, 후 대뇌낫의 경막하 출혈, 미만성 축삭 손상의 소견을 보였으며(그림 1), 뇌 손상 외에도, 왼쪽 무릎 연 조직 손상 및 왼쪽 새골 골절, 왼쪽 견갑골 골절, 왼쪽 상악골 골절의 외상이 있었다. 사고 당시 평가된 GCS와 뇌 손상 정도를 고려하였을 때 환자의 두부 외상의 심각도는 중등도-중증으로 평가된다.⁸⁾

환자는 입원 기간 동안 통증을 호소하며 소리를 지르고 보호자에게 욕을 하거나, 때리는 등 난폭한 행동이 두드러졌으며 밤새 소리를 지르고 잠을 자지 않는 모습을 보였다. 섬망으로 평가하여 quetiapine 150 mg, olanzapine 5 mg까지 투약하였으나, 호전 없이 상기 문제가 지속되어 행동 문제 및 수면 문제에 대한 치료를 위해 사고 발생 후 16일차에 본원 정신건강의학과 안정 병동에 입원하였다.

본원 입원 당시 정신 상태 검사에서 환자는 면담자의 질문에 적절히 대답하지 못하며 횡설수설하는 모습이며 통증이 느껴지면 참지 못하고 갑자기 소리를 지르는 등 행동 조절 문제를 보이고 있었다. 기분은 불쾌하며 과민하였으며, 사고 과정에서 간단한 질문에는 적절한 대답을 하나 문장이 길어지면 연상의 이완이 관찰되었으며, 뚜렷한 망상은 확인되지 않았으나 환시 및 환청이 동반되었다. 인지 기능에서 시간 및 장소에 대한 지남력이 손상되어 있었으며 집중력 및 단기 기억 능력이 저하되어 있었다.

사고 발생 후 16일차부터 사고 발생 후 90일차까지 74일간 입원 치료를 하였으며 환시 및 환청의 호전, 행동 문제 조절, 수면 문제 호전을 위해 약물 투약을 하였고 투약 내역은 다음과 같다(표 1). 사고 발생 후 3주차에 환시 및 환청이 호전되었으며, 사고 발생 후 6주차에는 점차 혼동(confusion)에서 벗어남과 동시에 소리를 지르는 등의 심한 행동 문제들과 초조, 과민 등의 문제가 호전되었다. 그러나 여러 차례 투

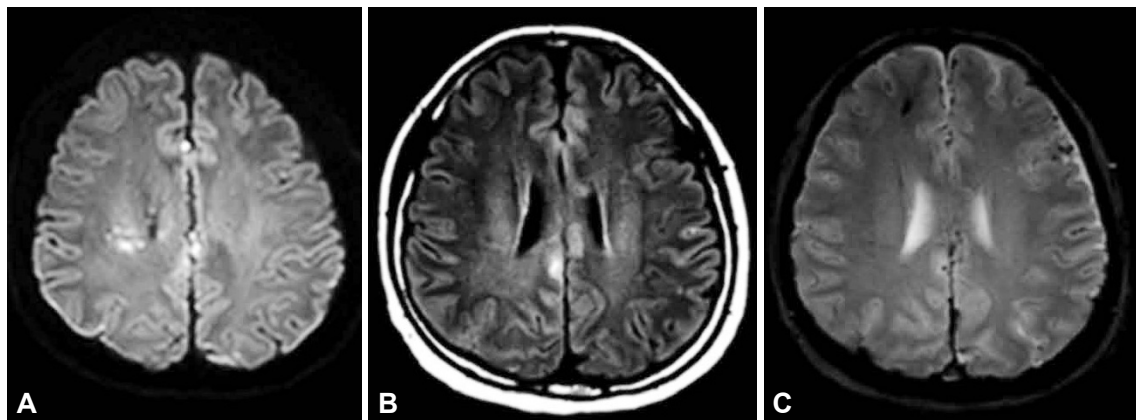


Fig. 1. Brain MRI of accident day. Initial diffusion weighted MRI (A), T2 flair MRI (B), gradient echo MRI (C) revealed diffusion axonal injury in bilateral hemisphere, subdural hemorrhage in posterior falx and multifocal cortical subarachnoid hemorrhage.

Table 1. Patient's medication history during hospitalization and OPD follow up

Date	Medication and dose
PID 16–PID 40	Olanzapine 5 mg → 35 mg ; valproic acid 600 mg → 1500 mg (PID 29–PID 37)*
PID 41–PID 91	Olanzapine 30 mg → 10 mg ; mirtazapine 7.5 mg → 15 mg (PID 57–PID 91)†
PID 92–PID 524 (OPD follow up)	Olanzapine 10 mg (PID 92–PID 167) ; mirtazapine 15 mg

* : Total duration of valproic acid, † : Duration of maximum dose. OPD : Outpatient department, PID : Post-injury day

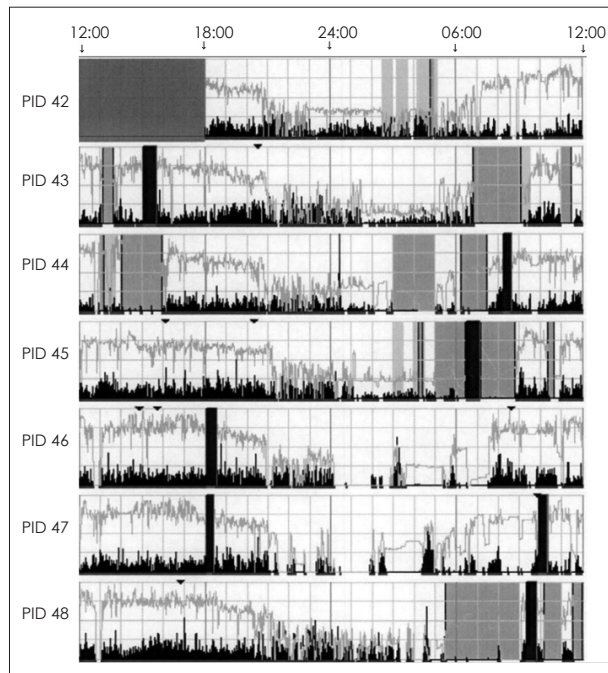


Fig. 2. Actogram from the actigraphy data for 7 days. Sleep periods are represented by dark gray rectangles. Periods without recording are represented by black rectangles. PID : Post-injury day.

약의 변경에도 수면 박탈과 수면-각성 주기의 교란은 지속적이었다.

수면 양상의 평가를 위해 사고 발생 후 7주차 즉, 42~48일에 해당하는 7일간 수면 일지 작성 및 액티그래피(Actiwatch 2 ; Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) 검사를 시행하였다. 액티그래피는 휴대용 장치를 이용하여 착용한 시간 동안 신체의 움직임을 측정하여 기록하는 것으로 환자의 휴식-활동 양상의 기록을 통해 수면 각성 상태를 점검할 수 있다. 이 환자의 경우 왼쪽 손목에 손목 시계형 액티그래프 장치를 착용하였고 측정된 자료를 분석하였다. 환자가 지속적으로 보여 오던 입면 시각 및 총 수면 시간과 변이가 크게 측정된 사고 발생 후 46일 및 47일의 측정값을 제외한 나머지 5일 동안의 기록을 분석한 결과 수면 변인의 평균값은 입면 시각(bed time) 21:24, 총 수면 시간(total sleep time, 이하 TST) 3.3시간, 수면 시작 잠복기(sleep onset latency, 이하 SOL) 8.6시간으로 측정되었으며 환자의 지연된 수면-각성 주기를 확인할 수 있었다(그림 2).

사고 후 8주차부터 수면 지속시간이 2~3시간으로 길어지며 총 수면 시간도 2시간 정도 늘어났으나 안정적으로 유지되지는 않았으며 여전히 수면 분절되어 있고 지연된 수면-각성 주기가 관찰되었다. 그러나 사고 후 9주차부터 잠을 자지 못하고 병동을 배회하는 문제가 호전되기 시작하며 수면 지속 시간이 3~4시간으로 늘어나고 불규칙적 수면-각성 주기를 보이던 환자의 입면 시각이 규칙적이 되었다.

본 증례에서는 사고 발생 후 7주차 및 10주차에 해당하는 두 차례의 기간 동안 수면 일지를 작성하여 환자의 주관적 수면 상태의 호전을 비교하여 평가할 수 있었다. 일반적으로 수면 일지는 환자가 직접 작성하여야 하나 이 환자의 경우 인지 기능 저하로 수면 일지 작성의 어려움이 있어 간병인의 관찰을 통해 작성되었다. 각 수면 변인의 평균값의 변화는 다음과 같다. 사고 후 10주차에 해당하는 두 번째 수면 일지 작성 기간에서 TST는 증가하였으며(3.6 hr vs. 7.07 hr) SOL은 감소하였으며(6.8 hr vs. 1.31 hr), 수면 효율(sleep efficiency)이 증가하였다(32% vs. 75%). 이를 통해 지연되어 있던 수면 주기가 당겨졌으며, 불규칙했던 수면 주기가 규칙적으로 된 것을 확인할 수 있었다(그림 3).

또한 환자의 DLMO를 측정하기 위해 타액 멜라토닌 검사를 사고 후 45일차에 시행하였다. 수면 센터에서 dim light에 노출된 환자는 수면 일지를 통해 얻은 평균 입면 시각에서 6시간 이른 10:30에 첫 번째 타액을 채취하였다. 그러나 환자 검사 수행에 집중하지 못하며 협조가 어려워 02:30에 다섯 번째 타액 채취 후 검사를 종료하였다. 멜라토닌 농도는 22:30에 최대값 3.795 pg/mL로 측정되었으며 02:30에 얻은 마지막 샘플에서 측정된 멜라토닌 농도는 2.233 pg/mL이었다. 본 멜라토닌 검사에서는 입면 전 멜라토닌 분비가 증가하는 상승 곡선의 정상적인 멜라토닌 프로파일(melatonin profile)을 얻을 수 없었다. 따라서 정확한 DLMO를 구할 수 없었으며 마지막 측정 시간인 02:30 이후일 것으로 추정하였다(그림 4A).

사고 후 80일차에 멜라토닌 검사를 재시행하였고 DLMO는 19:19으로 측정되었다. 이는 지난 사고 후 7주차에 시행한 멜라토닌 검사와 달리 정상적인 저녁 시간 멜라토닌 프로파일(evening melatonin profile)을 얻은 것으로 DLMO 값 역시 정상 범위로 돌아온 양상을 보여주었다(그림 4B).

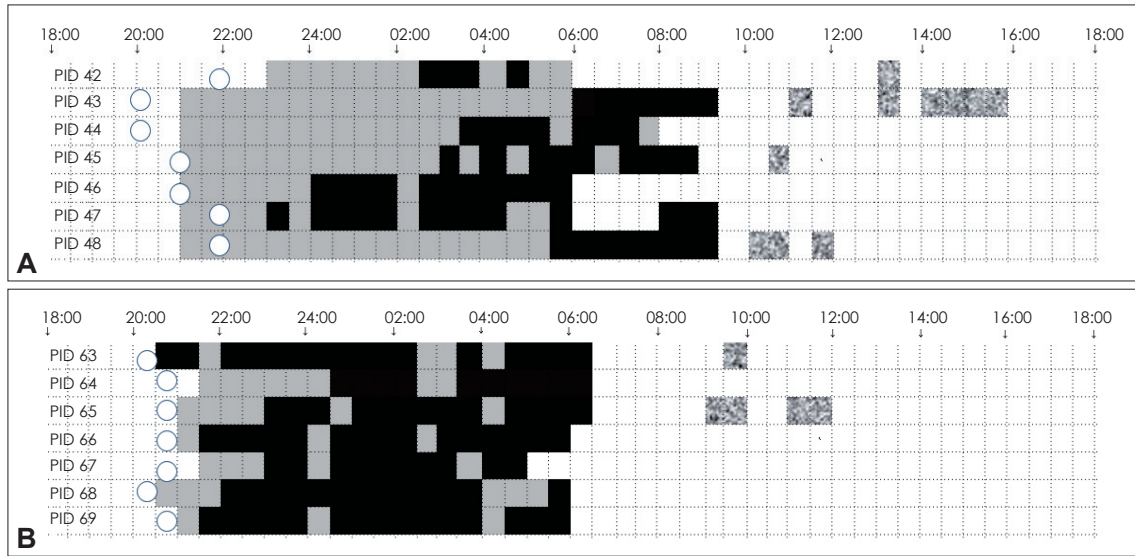


Fig. 3. Sleep diary from PID 42 to PID 48 (A) and sleep diary from PID 63 to PID 69 (B). The time in bed is represented by gray box, nocturnal sleep by black box, daytime nap by stained gray box, and drug administration time by white circle. PID : Post-injury day.

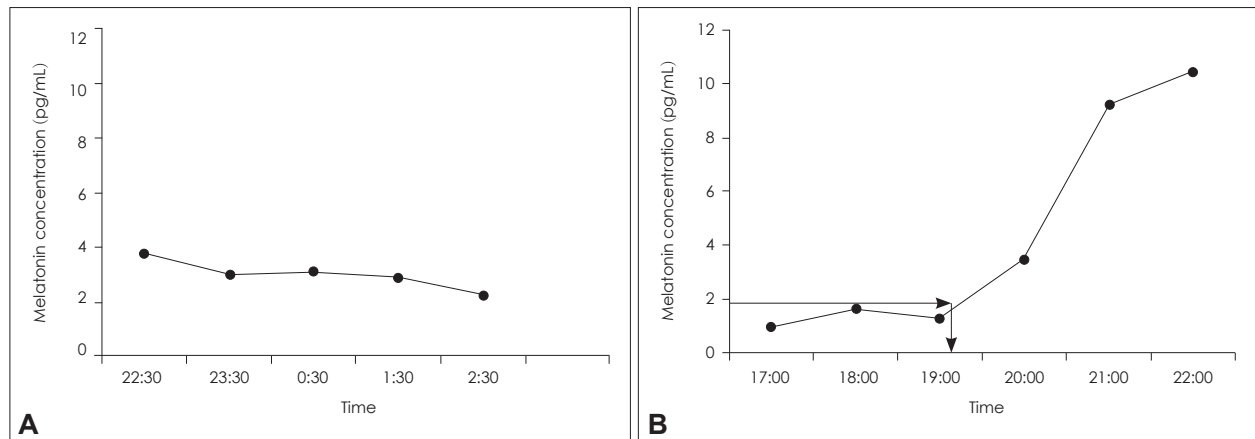


Fig. 4. Salivary melatonin profiles at PID 45 (A) and PID 80 (B). Dim light melatonin onset was 19:19 (B). PID : Post-injury day.

사고 후 13주차, 퇴원 시에는 수면 시간 동안 2~3차례 깨는 문제가 남아있었으나 재입면이 원활하였으며, 밤 9시경 비교적 일정한 시간에 입면이 되고 총 수면 시간도 8시간 정도로 유지되었다.

환자의 인지 기능에 대한 평가는 입원 기간 동안 두 차례 시행되었으며, 사고 후 47일차와 사고 후 82일차에 서울신경심리검사를 진행하여 인지 기능의 변화를 확인하였다. 또한 퇴원 후인 사고 후 308일차에 같은 검사를 시행하여 인지 기능의 호전 정도를 평가하였다. 세 차례의 인지 기능 검사에서 집중력 및 언어, 집행 기능, 시각 공간 기능 등 대부분의 영역에서 정상 수준으로 호전 되었다.

Seoul Verbal Learning Test 및 Rey Complex Figure Test를 통해 평가한 언어적 기억과 시각적 기억 두 가지 영역에서는 즉각 회상과 지연 회상 모두 첫 번째 평가 시보다 두 번

째, 세 번째 평가에서 호전된 양상을 보였다. 그러나 부분적으로 호전된 상태로 기억력 저하는 지속적이었으며, 특히 지연 회상의 경우 세 번째 평가 결과가 두 번째 평가에 비해서 오히려 악화된 것이 관찰되었다(표 2).

외래 경과 관찰은 사고 후 528일까지 이루어졌다. 심한 수면 문제 호소 없이 TST 7시간 가량을 유지하였으며 기억력 저하 등 인지 기능의 문제는 부분적 호전 상태였다.

고 찰

본 증례는 중등도-중증 외상성 뇌 손상 이후 아급성기에 이르기까지 수면-각성 주기 교란이 지속되었던 환자를 대상으로, 수면 양상의 변화를 주관적 및 객관적으로 평가하고 두 차례 DLMO를 측정하여 변화를 확인한 증례 보고이다.

Table 2. Changes in neurocognitive function

Test (SNSB)	PID 47 (Z score)	PID 82 (Z score)	PID 308 (Z score)
K-MMSE	19/30	23/30	27/30
Digit span test			
Forward	-1.35	-1.35	0.08
Backward	-0.55	-1.31	-1.31
Korean-Boston Naming Test	-2.67	-1.26	-0.70
Seoul Verbal Learning Test			
Immediate recall	-6.14	-2.43	-2.93
Delayed recall	-3.84	-2.09	-2.96
Recognition	-2.29	-2.94	-1.00
Rey Complex Figure Test			
Copy score	-10.14	-2.68	-0.67
Copy time	0.23	1.00	0.57
Immediate recall	-2.44	-2.43	-2.04
Delayed recall	-3.10	-2.09	-2.51
Recognition	-4.01	-2.94	-0.34
Korean-Color Word Stroop Test			
Word reading	-1.10	0.28	0.60
Color reading	-0.59	0.62	1.57
Interference score	-0.13	0.54	1.40

SNSB : Seoul Neuropsychologic Screening Battery, PID : post-injury day, K-MMSE : Korean-Mini Mental State Examination

또한 수면-각성 주기 교란의 호전과 병행하여 인지 기능이 호전되는 것을 서울신경심리검사 2판을 통해 평가하였다.

외상성 뇌 손상 이후 아급성기에 이르기까지 환자의 총 수면 시간은 4시간 미만으로 수면 박탈이 심했으며 수면 분절이 관찰되었다. 수면-각성 주기는 교란되어 있었으며 지연되어 있는 양상이 관찰되었다. 이러한 수면 문제를 호소할 시기에 시행한 멜라토닌 검사에서는 정상 멜라토닌 프로파일을 보이지 않았으며, DLMO 역시 정확한 값을 결정할 수 없었다. 이후 수면 일지를 통해 총 수면 시간이 7시간 이상 늘어나고 평균 입면 시각이 밤 10시경으로 당겨지며 수면-각성 주기의 교란이 호전되어감을 확인하였고, 이 시기에 시행한 멜라토닌 검사에서는 상승 곡선을 그리는 정상적인 저녁시간 멜라토닌 프로파일을 얻을 수 있었다. 또한 정확한 DLMO를 측정할 수 있었으며 이전 검사에서 추정한 DLMO보다 앞당겨져 정상 범주로 되돌아온 것을 확인하였다. 이를 통해 외상성 뇌 손상 이후 환자의 불면과 수면-각성 주기의 교란이 멜라토닌 분비 변화와 연관이 있음을 고려해 볼 수 있었다.

외상성 뇌 손상 이후 발생하는 수면-각성 주기 교란에 대한 증례들^{9,10)}이 보고되기 시작하면서 외상성 뇌 손상 후 발생하는 수면-각성 주기의 교란과 멜라토닌 분비 변화의 연관성을 확인하려는 연구들이 이루어졌다. Duclos 등¹¹⁾은 9명의 외상성 뇌 손상 환자를 대상으로 액티그래피로 확인한 수면-각성 주기와 24시간 멜라토닌 분비의 연관성에 관한 연구를 시행한 바, 급성기 동안 환자들의 수면-각성 주기의 교란은 지속적이었으나, 6-sulfatoxymelatonin 평균 농도의

교란은 확인되지 않아 그 연관성을 밝히지는 못하였다. Steele 등¹²⁾은 10명의 아급성-만성기 외상성 뇌 손상 환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 시행하여 자가 보고에 의한 입면 시간이 당겨지거나, 지연되는 등의 변화가 대조군에 비해 많다는 것을 보고하였다. 또한 멜라토닌 분비 검사를 시행한 바, 환자군과 대조군 사이 DLMO 평균값은 통계적으로 유의한 차이가 없어 그 변화를 평가하지는 못하였다. 그러나 10명의 환자군 중 4명이 타액 샘플 채취 시간대(18:00~00:30)에 일반적인 멜라토닌 증가 양상을 보이지 않아 DLMO값을 구할 수 없었다는 것에 주목하여 환자군에서 DLMO값의 변이가 대조군에 비해 많을 것으로 추정하였다. Ayalon 등¹³⁾은 정도 외상성 뇌 손상 이후 아급성-만성기에 위상 지연형(delayed sleep phase syndrome, 이하 DSPS) 및 불규칙적 수면-각성형(irregular sleep-wake pattern, 이하 ISWP)의 일주기 리듬 수면 장애가 발생한 두 환자군을 비교하는 연구를 시행하였다. 수면-각성 주기에 대한 평가는 액티그래피를 통해 이루어졌으며, 24시간 멜라토닌 농도 검사와 24시간 구강 체온 측정을 통해 일주기 리듬의 변화를 평가하였다. DSPS 환자군 8명 모두 멜라토닌 농도 및 구강 체온이 24시간 주기성을 가지나 ISWP 환자군에서는 7명 중 3명이 이러한 주기성을 보이지 않았으며, 구강 체온의 진폭도 DSPS 환자군에 비해 작았다. 이 연구를 통해 외상성 뇌손상이 DSPS 또는 ISWP 일주기 리듬 수면 장애가 발생하는 것에 기여하며 이는 24시간 멜라토닌 농도 및 구강 체온 변화 등을 통해서 확인이 됨을 보고하였다. Grima 등¹⁴⁾은 중증 외상성 뇌 손상 환자군에서 하룻밤 멜라토닌 생성(overnight melatonin production)의 변화를 평가하기 위한 연구를 시행하였다. 이 연구에서는 하룻밤 사이의 타액 샘플을 얻어 멜라토닌 생성의 시작점과 종료점을 계산하고, 두 지점 사이의 멜라토닌 곡선을 얻었다. 또한 외상성 뇌손상 환자군과 대조군의 하룻밤 멜라토닌 곡선에서 각각의 곡선하 면적(area under the curve)을 구해 하룻밤 멜라토닌 생성으로 평가하였다. 이를 통해, 정상 대조군에 비해 중증 외상성 뇌 손상 환자에서 하룻밤 멜라토닌 생성이 42% 감소되어 있으며, DLMO가 1.5시간 지연되어 있음을 보고하여 외상성 뇌손상 이후 수면 각성의 교란이 DLMO의 변화뿐만 아니라 총 멜라토닌 생성의 변화와도 관련이 있을 가능성을 제시하고 있다. 본 증례에서는 하룻밤 멜라토닌 생성을 평가하지 않았다. 그러나 사고 후 45일차에 시행된 멜라토닌 검사에서 측정된 타액 멜라토닌 농도는 사고 후 80일차에 시행된 멜라토닌 검사에서 측정된 타액 멜라토닌 농도에 비해 전반적으로 낮은 값을 보였다. 또한 45일차 검사에서 관찰된 DLMO의 지연은 앞선 연구 결과들과 일치하는 결과로 생각된다.

본 증례에서 외상 후 3주차에 이르기까지 환자의 상태는 외상성 뇌 손상 이후 발생한 섬망으로 평가 된다. 섬망 상태에서 멜라토닌 분비가 교란되어 있는 소견을 밝히거나, 멜라토닌 투약 효과를 평가한 연구들도 이루어져 있다. 섬망 상태에 있는 입원 환자의 혈중 멜라토닌 농도를 측정 한 연구¹⁵⁾에서, 섬망 상태에서 낮 12시에 측정 한 혈중 멜라토닌 농도 보다 섬망 호전 72시간 이후 낮 12시에 측정 한 혈중 멜라토닌 농도가 유의하게 낮은 결과를 얻었다. Angeles-Castellanos 등¹⁶⁾은 섬망 환자와 대조군을 대상으로 입원 기간 동안 아침 7시와 밤 9시에 채취한 타액 샘플을 통해 얻은 멜라토닌 농도의 평균값을 분석하였고, 대조군에서는 아침에 낮은 멜라토닌 농도, 밤중에 높은 멜라토닌 농도가 측정되는 것에 비해, 섬망 환자군에서는 오전, 밤 중 두 시점 모두 낮은 멜라토닌 농도가 측정되어 일중 멜라토닌 리듬을 상실한 결과를 얻었다. 또한 2016년 발표된 메타 분석¹⁷⁾에서는 멜라토닌을 투약한 군에서 섬망 발생이 감소되어 멜라토닌 투약의 섬망 예방 효과에 대해 제안하기도 하였다.

외상성 뇌 손상 이후 수면의 양상이 환자의 인지 기능 호전 및 예후와 연관이 있다는 연구들 또한 지속적으로 이루어지고 있다. 2016년 Holcomb 등¹⁸⁾은 중등도-중증 외상성 뇌 손상 이후 1개월 이내 급성기 입원 환자를 대상으로 수면-각성 주기 교란의 유무와 인지 기능 호전 사이에 연관성이 있음을 보고하였다. 섬망 평가 척도(Delirium Rating Scale) 내 수면-각성 주기 평가 항목을 통해 수면-각성 주기의 교란의 유무에 따라 환자군을 나누어 연속적인 인지 기능을 평가하였고, 수면-각성 주기의 교란이 있는 환자군에서 지남력, 집중력, 시각 재인 기억 등의 인지 기능의 호전 속도가 수면-각성 주기의 교란이 발생하지 않은 환자군에 비해 느리다는 것을 보고하여 수면-각성 주기의 교란이 외상성 뇌 손상 후 인지 기능의 회복에 나쁜 예후를 예측하는 요소가 될 수 있음을 제안하였다. Duclos 등¹⁹⁾은 급성기의 중등도-중증 외상성 뇌 손상 환자들의 Rancho Los Amigos Scale과 수면-각성 주기의 공고화 정도, 수면 시간(sleep duration), 수면 분절 지표(sleep fragmentation index)가 선형 상관 관계가 있다는 것을 보고하여 의식 수준 및 인지 기능 호전이 24시간 수면-각성 주기 공고화와 병행하여 이루어짐을 보고하였다.

본 증례에서는 외상 후 7주, 10주차에 두 차례 연속된 수면 일지를 작성하여 환자의 수면-각성 주기의 공고화를 평가하였고 수면-각성 양상을 평가한 시기에 신경 인지 검사를 함께 시행하여 수면-각성 주기의 공고화와 인지 기능의 병렬적인 호전 과정을 제시할 수 있었다. 그러나 퇴원 후 시행한 인지 기능 검사에서 기억력 저하가 지속적이며 지연

회상이 오히려 악화된 결과에 대해서는 그 원인을 파악하기 어려웠다. 특히 퇴원 후 수면 양상과 관련하여, 총 수면 시간의 변화나 수면-각성 주기의 변화 등 환자가 주관적으로 호소하는 문제가 관찰되지 않아 수면 양상과 인지 기능 저하와의 연관성이 있음을 판단하기는 어려웠다.

본 증례 보고의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 사고 직후 환자의 상태는 타 병원 의무기록을 통해 확인하였으며, 환자에 대한 평가 및 관찰은 사고 이후 2주차부터 이루어져 환자의 급성기 초반 상태에 대한 관찰이 직접적으로 이루어지지 않은 것이다. 둘째, 두 차례의 수면 일지 작성을 통해 주관적 수면 지표의 호전 및 수면-각성 주기의 공고화를 평가할 수는 있었으나 액티그래피 검사는 한 차례만 시행하여 객관적 수면 지표의 호전을 비교하여 기술할 수 없었다. 또한 퇴원 이후 수면 일지나 액티그래피 검사를 이용한 자료 수집이 이루어지지 않아 정확한 수면 지표의 변화를 확인할 수 없었고 수면 양상과 인지 기능 변화 사이의 연관성을 객관적으로 평가하지 못하였다는 점이다.

결론

본 증례를 통해 외상성 뇌 손상 후 발생한 수면-각성 주기의 교란이 멜라토닌 분비의 변화, 특히 DLMO의 변화와 연관이 있다는 것과 외상성 뇌 손상 후 발생한 인지 기능의 회복이 수면-각성 주기 교란의 호전과 병행하여 이루어지는 것을 관찰하고 보고할 수 있었다.

외상성 뇌 손상 이후 발생한 수면-각성 주기 교란의 병리기전에 대한 연구 및 치료와 관련된 임상 연구에 대한 국내 보고는 거의 없다. 향후 이에 대한 추가적인 연구들이 요구되며 외상성 뇌 손상 환자의 회복 과정에서 관찰되는 다양한 수면 문제와 이에 대한 적절한 관리에 관심을 갖는 것이 필요하다.

중심 단어 : 외상성 뇌 손상 · 수면-각성 리듬 · 신경 인지 기능.

Acknowledgments

본 증례는 2019년 7월 5일 개최된 한국수면학회 하계학술대회에서 발표되었음. 본 증례 보고는 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 이루어진 것임(2017R1A2B4003493).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2015;14:746-757.
- 2) Duclos C, Dumont M, Wiseman-Hakes C, Arbour C, Mongrain V,

- Gaudreault PO, et al. Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62:252-261.
- 3) Werner JK Jr, Baumann CR. TBI and sleep-wake disorders: pathophysiology, clinical management, and moving towards the future. *Semin Neurol* 2017;37:419-432.
- 4) Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res* 2002;309:89-98.
- 5) Lewy AJ, Emens J, Songer J, Rough J. The neurohormone melatonin as a marker, medicament, and mediator. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, editors. *Hormones, Brain and Behavior*. 2nd ed. New York, NY: Elsevier;2010. p.2505-2528.
- 6) Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SM. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology* 2010;74:1732-1738.
- 7) Duclos C, Dumont M, Blais H, Paquet J, Laflamme E, de Beaumont L, et al. Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:472-482.
- 8) Malec JF, Brown AW, Leibson CL, Flaada JT, Mandrekar JN, Diehl NN, et al. The mayo classification system for traumatic brain injury severity. *J Neurotrauma* 2007;24:1417-1424.
- 9) Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, Seifer R. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 1998;21:871-881.
- 10) Quinto C, Gellido C, Chokroverty S, Masdeu J. Posttraumatic delayed sleep phase syndrome. *Neurology* 2000;54:250-252.
- 11) Duclos C, Dumont M, Blais H, Paquet J, Quinn MJ, Menon DK, et al. Melatonin secretion and the rest-activity cycle in the acute phase of moderate-severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2014;28:657-658.
- 12) Steele DL, Rajaratnam SM, Redman JR, Ponsford JL. The effect of traumatic brain injury on the timing of sleep. *Chronobiol Int* 2005;22:89-105.
- 13) Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, Kanety H, Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology* 2007;68:1136-1140.
- 14) Grima NA, Ponsford JL, St Hilaire MA, Mansfield D, Rajaratnam SM. Circadian melatonin rhythm following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:972-977.
- 15) Piotrowicz K, Klich-Rączka A, Pac A, Zdzienicka A, Grodzicki T. The diurnal profile of melatonin during delirium in elderly patients--preliminary results. *Exp Gerontol* 2015;72:45-49.
- 16) Ángeles-Castellanos M, Ramírez-Gonzalez F, Ubaldo-Reyes L, Rodríguez-Mayoral O, Escobar C. Loss of melatonin daily rhythmicity is associated with delirium development in hospitalized older adults. *Sleep Sci* 2016;9:285-288.
- 17) Chen S, Shi L, Liang F, Xu L, Desislava D, Wu Q, et al. Exogenous melatonin for delirium prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Neurobiol* 2016;53:4046-4053.
- 18) Holcomb EM, Towns S, Kamper JE, Barnett SD, Sherer M, Evans C, et al. The relationship between sleep-wake cycle disturbance and trajectory of cognitive recovery during acute traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2016;31:108-116.
- 19) Duclos C, Dumont M, Arbour C, Paquet J, Blais H, Menon DK, et al. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology* 2017;88:268-275.