

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):25-28 Print ISSN 1015-4817 Online ISSN 2289-0963 www.jknpa.org

기면병 및 과다수면 진단과 치료의 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 정신건강의학교실

홍승철

Recent Updates on Narcolepsy and Hypersomnia

SeungChul Hong, MD, PhD

Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Received January 29, 2020 Revised January 31, 2020 Accepted February 10, 2020

Address for correspondence SeungChul Hong, MD, PhD Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea Tel +82-31-249-7150 Fax +82-31-253-6758 E-mail hscjohn@hotmail.com

Narcolepsy is a chronic neurological sleep disorder caused by hypocretin neuron loss, resulting in excessive daytime sleepiness, disturbed nocturnal sleep, and intrusions of aspects of rapid eye movement sleep in wakefulness, such as cataplexy, sleep paralysis, and hypnopompic/hypnagogic hallucinations. Narcolepsy disrupts the maintenance and orderly occurrence of the wake and sleep stages. Cataplexy is a highly specific symptom of narcolepsy, but many other symptoms can be observed in a variety of sleep disorders. The diagnosis of narcolepsy type 1 requires a history of excessive daytime sleepiness and one of the following : 1) a low cerebrospinal fluid hypocretin-1 level or 2) cataplexy and a positive multiple sleep latency test result. The diagnosis of narcolepsy type 2 requires a history of excessive daytime sleepiness and a positive mean sleep-latency test result. The mean sleep-latency test must be preceded by nighttime polysomnography to exclude other sleep disorders and to document adequate sleep. The mean sleep-latency test result can be falsely positive in other sleep disorders, such as shift work, sleep apnea, or sleep deprivation, and it is influenced by age, sex, and puberty. Modafinil and armodafinil can reduce the excessive daytime sleepiness without many of the side effects associated with older stimulants. Although there is no cure for narcolepsy, the treatments are often effective and include both behavioral and pharmacologic approaches. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):25-28

KEY WORDS Narcolepsy · Narcolepsy cataplexy syndrome · Hypersomnia · Hypersomnolence disorders.

서론

중추성 과다수면장애(central disorders of hypersomnolence)는 중추성 기원의 과다주간졸림증(excessive daytime sleepiness, 이하 EDS)이 있는 질환군을 총칭하며, 이러한 증상의 원인이 야간수면 분절이나 일주기수면리듬장애, 혹은 수면과 관련된 호흡질환이 아니어야 한다.<sup>1,2)</sup> 국제 수면장애 분류(International Classification of Sleep Disorders-3)에 따르면, 중추성 과다수면장애는 탈력발작을 동반하는 기면병(1형 기면병), 탈력발작을 동반하지 않는 기면병(2형 기면병), 특발성 수면과다증, 그리고 클레인-레빈 증후군을 일컫는다.<sup>3)</sup> 이 중 가장 대표적인 질환이 기면병이다.

기면병의 정의

기면병은 낮 시간 동안 졸림을 호소하는 질환 중 가장 대표적인 질환으로, 주간졸림증(EDS) 및 일련의 특징적인 증

상들로 대표되는데, 이에는 탈력발작(cataplexy), 수면마비(sleep paralysis), 입면 시 환각(hypnagogic hallucination), 야간수면장애(nocturnal sleep disturbance) 등이 있다.<sup>1)</sup>

기면병의 임상양상

기면병은 주로 10대에 발병하고 한 번 발병하게 되면 만성적으로 주간졸림 증상이 지속된다.<sup>4)</sup> 졸림증(sleepiness)은 피곤(fatigue), 피로(tiredness) 등과 혼동되어 사용되기도 하지만 졸림은 피곤 혹은 피로와는 다르며 잠으로 빠져드는 경향 혹은 각성을 유지하기 힘든 상태로 정의할 수 있다. 졸림은 불충분한 야간수면, 수면조절중추의 신경학적 이상, 야간수면 분절, 혹은 개인의 일주기리듬 등과 연관되는데 기면병은 수면조절중추의 신경학적 이상의 관점에서 설명할 수 있다.<sup>5,6)</sup>

탈력발작(cataplexy)은 웃을 때, 화가 날 때, 농담을 주고 받을 때와 같은 감정 반응이 있을 때 바로 우리 몸에 힘이 빠지는 증상이다. 주로 양측 무릎에 힘이 빠져 바닥에 쓰러지

기도 하고 손에 힘이 빠져서 물건을 떨어뜨리기도 하며, 얼굴근육에 힘이 빠져서 얼굴근육이 일그러지기도 한다. 수초에서 수분간 지속되고 다시 회복된다. 탈력발작은 기면병에서만 나타나는 특징적인 증상(a pathognomic finding)이며, 주간졸림증(EDS)과 힘 빠지는 증상이 함께 나타나면 기면병으로 진단이 가능하다. 하지만 모든 기면병 환자에서 탈력발작이 일어나는 것은 아니다: 기면병 환자군에서 탈력발작은 70~80%에서 나타나며, 탈력발작 증상의 유무에 따라 주간졸림증과 탈력발작이 함께 나타날 때는 1형 기면병, 주간졸림증만 나타날 때는 2형 기면병이라고 한다. 탈력발작을 동반하는 1형 기면병에서는 2형 기면병에 비해 기면병 유전자가 90%(2형 기면병에서는 40% 정도 나타남) 이상 나타나고 주간졸림증은 더 심하며, hypocretin(orexin)의 저하(110 pg/mL 이하)도 90% 이상(2형 기면병에서는 40% 정도 나타남) 더 심하게 나타나는 것이 특징이다.<sup>7)</sup>

탈력발작, 수면마비, 입면 시 환각은 REM 수면이 깨어 있을 때 나타나는 일련의 증상들로 생각되고 있는데, REM 현상이 깨어 있을 때도 나타나는 이유는 REM 수면을 억제하는 작용을 하는 hypocretin이 기면병 환자들에서 부족하기 때문이다.<sup>8,9)</sup>

**기면병의 병태생리**

기면병의 원인에는 환경적 요인 및 유전적 요인이 모두 작용한다(그러므로 기면병 환자 중에는 가족 중에 졸린 사람들이 있는 경우가 많다).<sup>10)</sup> 환경적 요인으로는 스트레스, 인플루엔자 감염, 밤과 낮이 바뀌는 경우 및 두부외상 등이 있다. 유전적 요인으로는 기면병 유전자로 알려진 *HLA-DR2*, *DQB1\*06:02*가 있다.<sup>11,12)</sup> *HLA-DQB1*은 기면병 외에도 1형 당뇨병 등 자가면역 질환들의 발병과도 관련 있는 것으로 알려져 있는데, *HLA-DQB1\*06:02* 대립형질은 탈력발작과 주로 연관이 있으며, 이 대립형질을 가진 환자들에서 자가면역 반응에 인한 뇌 속 hypocretin 세포 파괴 및 hypocretin 농도 감소가 기면병의 한 원인으로 생각되고 있다. 또한 2009년도에는 특정 신종플루 백신을 접종받은 소아청소년에서 기면병의 발병이 급증하였는데, 백신에 포함되어 있는 신종플루 항원이 hypocretin 수용체와 유사하여, 백신접종으로 인해 활성화된 면역 반응이 hypocretin 수용체에도 작용하며 발병한다는 병인 이론도 있다. 이러한 백신접종으로 인한 부적절한 면역 활성화는 *HLA-DQB1\*06:02* 대립형질을 가진 환자에서 더 활발히 관찰되었다는 연구도 있어, 이 두 가지 병인 사이에 상관관계가 존재함을 시사하였다.<sup>13-16)</sup> Hypocretin은 각성을 조절하는 데 관여하고 REM 수면을 억제하는 역할을 하는 중요한 신경전달 물질이며 hypocretin 시스템의

결함은 기면병의 병인으로 설명되고 있다.<sup>17-20)</sup>

**방 법**

이 종설에서는 세계수면학회에서 권고하고 있는 수면의학에 관한 교과서 최신판과 미국수면학회 가이드라인, 그리고 근간에 출판된 기면병과 과수면증에 관련한 최신 논문들을 참조하여 기면병과 과수면증의 진단과 치료가 어디까지 왔는지에 대해 짚어 보고자 한다.

**결 과**

**기면병의 진단**

미국수면학회(American Academy of Sleep Medicine)에서는 기면병과 다른 과수면증을 치료하기에 앞서 정확한 진단을 확립하는 것이 중요함을 강조하고 있다.<sup>3)</sup> 임상적 병력 청취를 통해 주간졸림증을 유발할 수 있는 다른 질환들(불충분한 수면증후군, 수면무호흡증, 수면일주기리듬장애, 비정형 우울증, 특정 항우울제나 항경련제와 같은 약제유발졸림증 등)을 반드시 감별해야 하며, 각성제 처방 유무와 관계 없이 이러한 질환의 치료가 선행되어야 한다.<sup>21)</sup>

주간졸림증 정도를 측정하는 데에는 엠펜스 졸림증 설문지(Epworth Sleepiness Scale)와 스탠포드 졸림증 설문지(The Stanford Sleepiness Scale)가 주로 사용되며, 수면 일기(sleep log)와 액티그래프(actigraphy)를 통해 환자의 수면 패턴을 알아볼 수 있다. 현재까지 기면병 진단에 있어 가장 중요한 검사(gold standard)는 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test)나, 일반적으로 기면병과 다른 동반 질환 등을 감별하기 위해 다중수면잠복기검사를 시행하기 전날에 야간 수면다원검사(nocturnal polysomnography)을 시행하는 것이 권고되고 있다.<sup>3,22,23)</sup>

기면병의 진단기준은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition(이하 DSM-5)과 the International Classification of Sleep Disorders-3, 3rd edition(이하 ICSD-3) 두 가지 질병분류체계의 기준을 주로 사용하고 있다. 이 중 ICSD-3가 DSM-5에 비해 주간졸림에 대해 보다 초점을 맞추고 있으나, 두 가지 기준 모두 공통적으로 과도한 주간졸림이 3개월 이상, 적어도 일주일에 3회 이상 발생해야 하며, 탈력발작이 존재하거나, 다중수면잠복기검사에서 평균 수면 잠복기가 8분 이내로 나타나고, 2회 이상의 수면 개시 REM 수면(sleep-onset REM)이 나타나는 경우, 또는 뇌척수액 하이포크레틴이 결핍된 경우를 진단기준으로 삼게 된다.

즉, 억누를 수 없는 수면 욕구를 느끼거나 잠에 빠져들거나 낮잠을 자는 증상이 일주일에 3번 이상, 지난 3개월 동안 발생하고 이와 함께 다음 3가지 중 하나를 만족해야 한다. 1) 탈력발작을 2가지로 나누어서 정의하고 있다. 기면병이 오래된 경우 웃음 혹은 농담에 의해 탈력발작이 발생하거나, 어린이 혹은 기면병 발병이 6개월 미만인 경우에는 감정 자극 없이 탈력발작이 발생할 수 있다. 2) 뇌척수액에서 하이포크레틴-1(hypocretin-1)을 측정하여 정상인에 비해 1/3 이하이거나 110 pg/mL 이하인 하이포크레틴 결핍 시, 3) 야간수면다원검사서 REM 수면이 수면 후 15분 이내에 나타나는 입면 후 REM 수면(sleep-onset REM period)이 나타나든지 혹은 다중수면잠복기검사서 평균 수면 잠복기가 8분 이하이고 입면 후 REM 수면이 2차례 이상 나타나는 경우이다.

### 기면병의 감별진단

#### 클라인-레빈 증후군(Kleine-Levin syndrome)

오랜 시간을 자는 삽화가 반복적으로 나타나며 삽화 중에는 정상 수면과 각성상태를 보인다. 삽화가 시작되면 18~20시간 동안 잠을 자며 과식, 지나친 성욕, 무절제함을 보이는데 한 삽화는 며칠에서 몇 주간 지속된다. 동반 증상이 없이 과수면상태만을 보일 때 단일 증상 과수면(monosymptomatic hypersomnia)으로 진단하기도 한다.

#### 특발성 수면과다증(Idiopathic hypersomnia)

특발성 수면과다증에서는 야간수면이 긴 경우가 흔하지만 그렇지 않은 경우도 있다. 기면병에서와 같이 낮에 졸리는 증상을 특징으로 하지만 기면병에서 흔히 관찰되는 탈력발작, 수면마비, 입면 시 환각 같은 증상은 거의 없고 야간 수면도 기면병과 달리 잘 유지된다. 원인으로는 중추신경계 이상을 고려할 수 있다. 야간수면 시간이 길고 중간에 깨지는 않지만 깨운하지 않는 특징을 가지고 있고 낮잠도 긴 시간을 자고 깨운하지 않고 쉽게 잠에서 깨어나지 못한다. 편두통양 두통, 어지럼, 실신, 기립성 저혈압, 손발이 차가운 증상이 동반되기도 한다.

#### 불충분한 수면증후군(Behaviorally induced insufficient sleep syndrome)

적절한 수면 시간을 취하지 못해 주간 졸림, 피로, 집중력 저하, 짜증 등을 경험할 때 진단을 내리게 된다.

### 기면병의 치료

기면병은 조기 진단과 치료가 필요하고, 치료는 환자의 삶

의 질을 향상시킨다. 기면병의 치료는 약물치료가 추가 되는데 주간졸림증과 탈력발작에 대해 나누어서 생각할 수 있다. 주간졸림증에는 중추신경자극제를 사용하게 되며 대표적인 약제로 메칠페니데이트(methylphenidate) 중 속효성 제제와 모다피닐(modafinil) 그리고 아르모다피닐(armodafinil)을 들 수 있다.<sup>24)</sup> 메칠페니데이트(methylphenidate)는 도파민의 분비를 촉진하고 재흡수를 차단하는 약물로 주간졸림증 치료에 효과적이며, 작용 시간이 짧은 속효성 제제가 주로 사용된다. 그러나 내성 및 의존성의 위험성이 있고 심계항진, 식욕저하, 교감신경계 자극 등의 부작용이 있다. 모다피닐(modafinil) 및 이의 유사체인 아르모다피닐(armodafinil)의 주요 작용 기전은 아직 뚜렷하지 않지만 도파민과 하이포크레틴을 활성화시키는 것으로 알려져 있으며, alpha1-adrenergic 표현 작용이 어느 정도 관련이 있는 것으로 생각된다. 낮 시간 동안 각성을 높여 주간 졸림증 증상을 약 70% 정도 줄여주며, 내성 및 의존성의 위험이 거의 없고 부작용도 심하지 않아 널리 사용되고 있다.<sup>25,26)</sup>

이 외에 자이렘(Xyrem, gamma-hydroxybutyric acid)이라는 약은 몰약으로, 잠자기 직전 6~9그램 정도 복용을 하는데, 깊은 잠을 유도하고 탈력발작도 감소시키는 효과가 있다. 이 외에도 각성 작용이 있는 히스타민을 증가시키는 약제인 pitolisant가 개발이 되어서 유럽 등지에서 사용되고 있다. 최근에는 hypocretin 작용을 활성화시키는 약제가 개발되어 임상시험 중에 있는데 완료가 된다면 hypocretin이 부족해서 생기는 병인 기면병에서 각성제를 통한 증상 치료가 아닌 원인 치료가 가능해 질 날이 올 것이라 기대해 본다.<sup>27)</sup>

탈력발작과 수면마비, 입면 시 환각 등에는 REM 수면을 감소시키는 작용이 있는 항우울제를 사용한다. 세로토닌과 노르에피네프린을 증가시키는 벤라팍신(venlafaxine)이 효과가 좋아서 널리 사용되고 있다. 이외 현재 국내에서 효과적으로 사용되는 약물은 클로미프라민(clomipramine), 플루옥세틴(flouxetine) 등을 들 수 있다.<sup>28)</sup>

약물치료 외에 환자가 지켜야 할 사항은 수면 위생을 잘 지키고 밤에 충분한 수면을 취하는 것이다. 수면 시간이 불충분하면 주간졸림 현상은 같은 양의 수면을 취한 정상인보다 훨씬 심하게 나타나기 때문이다.

### 경과 및 예후

기면병의 임상 경과와 예후에 대해 진행된 연구는 많지 않다. 몇 편의 연구를 종합해볼 때 탈력발작이 있는 기면병은 관해가 되는 경우가 거의 없는 만성질환으로 생각된다. 주간졸림과 탈력발작은 중추신경자극제와 항우울제를 통해 만족스럽게 조절할 수 있지만 투약 없이 증상의 호전을 기대하

기는 어렵다. 반면 탈력발작이 없는 기면병의 경우 연구마다 차이는 있지만 진단을 받고 나서 5년이 지난 후에 약 1/3 정도에서 증상이 호전되어 투약 없이 주간졸림을 견딜 수 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 진단 5년 후 약 1/3에서 관해를 보인다는 임상 경과는 특발성 수면과다증의 병의 경과와 유사한 것이다. 이는 자가면역체계 이상과 hypocretin 부족 같은 병태생리가 탈력발작이 있는 기면병에서는 관찰되고 탈력발작이 없는 기면병과 특발성 수면과다증에서는 관찰되지 않는다는 특성을 함께 고려할 때 탈력발작이 없는 기면병의 경우 탈력발작이 동반된 기면병보다는 특발성 수면과다증과 유사한 질환이 아닌가 생각되기도 한다.

## 결론

비록 1형 기면병의 진단과 치료는 비교적 잘 체계화되어 있고 그 병태생리에 대한 이해도가 높아지고 있지만 탈력발작이 없는 2형 기면병에 대해서는 아직 모르는 부분들이 많다. 기면병과 특발성 과수면증과 클라인-레빈 증후군을 포함한 중추성 과수면장애에 대한 진단과 치료는 여전히 어려운 문제이지만, 현재 과수면증 치료와 관련한 많은 연구들이 활발히 진행되고 있는 만큼 미래에는 보다 적절한 진단 및 치료에 대한 가이드라인이 나오지 않을까 기대해본다.

**중심 단어 :** 기면병 · 기면 탈력발작 증후군 · 과수면증 · 과수면장애.

### Acknowledgments

I would like to give my special thanks to Jihye Oh, MD at St. Vincent's Hospital.

### Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
- 2) Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
- 3) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014.
- 4) Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-2033.
- 5) Zeman A, Britton T, Douglas N, Hansen A, Hicks J, Howard R, et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ* 2004;329:724-728.
- 6) 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.

- 7) Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;12:12-18.
- 8) Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, Guilleminault C. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomenon? *Br J Psychiatry* 1996;169:459-467.
- 9) Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia, narcolepsy, and sleep apneas. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972;8:1127-1138.
- 10) Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:37-41.
- 11) Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012-1020.
- 12) Pelin Z, Guilleminault C, Risch N, Grumet FC, Mignot E. HLA-DQB1\*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. *US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Tissue Antigens* 1998;51:96-100.
- 13) Haba-Rubio J, Rossetti AO, Tafti M, Heinzer R. [Narcolepsy with cataplexy associated with H1N1 vaccination]. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:563-566.
- 14) Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70:410-417.
- 15) Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, et al. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2013;31:994-1007.
- 16) Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005;59:399-405.
- 17) Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova 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.
- 18) de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322-327.
- 19) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-376.
- 20) Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
- 21) Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37:1035-1042.
- 22) Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 1993;43:55-60.
- 23) van den Hoed J, Kraemer H, Guilleminault C, Zarcone VP Jr, Miles LE, Dement WC, et al. Disorders of excessive daytime somnolence: polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep* 1981;4:23-37.
- 24) Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 2004;27:1181-1194.
- 25) Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 1994;17:436-437.
- 26) Lankford DA. Armodafinil: a new treatment for excessive sleepiness. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:565-573.
- 27) Wozniak DR, Quinnell TG. Unmet needs of patients with narcolepsy: perspectives on emerging treatment options. *Nat Sci Sleep* 2015;7:51-61.
- 28) Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-918.