



조 재 욱

양산부산대학교병원 신경과

Sleep, Minimal Cognitive Impairment, and Alzheimer's Dementia

Jae Wook Cho, MD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Sleep disturbances are common in people with cognitive disorders. A careful evaluation of sleep problems should be performed routinely in the clinical setting of people with cognitive decline. Further, recently a hypothetical model for the role of sleep and the Ab diurnal pattern in Alzheimer's disease pathogenesis is proposed.

Key Words: Sleep disorders; Dementia; Mild cognitive impairment

잠은 정상 생리적으로 나이가 들수록 양이 줄어들고 질적으로도 좋지 않기 때문에 노인들은 젊은 사람들에 비해 다양한 형태의 수면장애를 가지고 있다. 또한 수면장애는 인지능력저하를 가진 노인들에게도 자주 나타난다.¹ 대표적인 신경퇴행성 질환인 알츠하이머씨병(Alzheimer's disease, AD) 환자들에게서도 흔하며, 과다수면증(Excessive daytime sleepiness)의 경우 신경퇴행성 질환에서 특히 높은 유병률을 보인다.² 또한, 수면부족과 분절된 수면이 신경생리적인 기능성을 감소시키는 것으로 알려져 있어, 인지능력 저하와 연관이 있다고 알려져 있지만, 수면장애와 인지능력 저하를 동반하는 신경퇴행성 질환과의 상관관계에 대해서는 아직 구체적으로 알려져 있지 않다. 현재까지 연구된 수면장애와 신경퇴행성 질환과의 관계, 각종 수면장애를 어떻게 접근할 것인가에 대해 알아보고자 한다.

수면장애와 신경퇴행성 질환

신경퇴행성 질환에서 수면장애가 흔한 이유는 치매와 관

련된 뇌의 변화 때문일 수도 있고, 우울증이나 만성적인 통증 등이 수면을 방해하기 때문일 수도 있다. 인지기능에 영향을 주는 광범위한 뇌손상이 수면기능을 담당하는 앞시상(anterior thalamus), 그물활성계(reticular activating system), suprachiasmatic nucleus, 그리고 송과체(pineal gland) 등의 신경기관까지 확장된다면 수면장애가 발생할 수 있다.² 또한, 알츠하이머씨병 환자 등 치매 환자는 우울증을 동반하거나 여러 가지 통증을 가지고 있으며, 각종 진통제나 기타 다양한 약을 복용하기 때문에 이러한 모든 것들이 수면에 방해가 될 수 있다.

잠은 뇌기능과 기억력을 회복시키는 역할을 한다. 특히 서파수면(slow wave sleep)은 장기기억의 저장에 중요한 기능을 담당하고 있다. 여러 수면단계를 거치는 사이클을 거치는 것도 피로회복에 중요하다. 나이가 증가하면서 서파수면이 감소하게 되는데 최근 연구에서는 내측 전전두엽피질(medial prefrontal cortex)의 회색질의 위축이 서파수면의 감소와 연관이 있는 것으로 알려졌다. 이는 연령이 증가함에 따른 수면변화가 인지능력 저하와 밀접한 연관성이 있을 수 있음을 시사하는 소견이라 할 수 있다.

액티그래피를 사용한 다른 연구에서는 45-75세 정상인들의 수면-각성 주기를 조사했는데, CSF Aβ42레벨로 측정된 아밀로이드 침착이 있는 군과 없는 군을 비교했더니, 침착이 있는 군에서 수면효율이 떨어지고 낮잠을 자는 횟수가

Jae-Wook Cho, MD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan

Hospital, Beomo-ri, Yangsan 626-770 Korea

TEL: +82-55-360-3014 FAX: +82-55-360-2152

E-mail: sleep.cho@gmail.com

더 많았다.^{3,4} 아밀로이드 침착이 AD의 전단계로 고려되는 만큼, 이 결과는 수면장애가 AD의 병리와 연관이 있으며, 인지기능저하가 시작되기 전에 수면장애가 먼저 나타날 수 있다는 가정을 뒷받침한다. 또한, 매시간마다 측정된 CSF A β 42의 레벨이 이상성변화(diurnal fluctuation)를 보였고, 특히 각성 시에 농도가 증가하고 수면 시에는 농도가 감소하더라는 최근의 연구 결과는, 이 단백질이 수면주기와의 연관성이 있음을 시사한다.⁵ 잠을 잘 때 감소한다고 알려져 있지만 불면증이나 무호흡 등으로 인해 수면 중 각성이 늘어난다면 CSF A β 42의 농도가 늘어날 수 있고, 이상성변화의 양상도 사라질 수 있다. 그렇지만 아직까지 이런 변화들이 AD의 병리적 변화나 인지기능의 저하와 어떤 연관성이 있는지에 대해서는 아직까지 명확하지 않다.

경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)는 치매, 특히 AD의 위험요소로 알려져 있는데, 특히 렘수면행동장애 등의 수면장애를 가지고 있을 때 위험성이 더 높은 것으로 생각된다. 하지만 MCI와 AD 환자의 불면증, 과다수면증, 하지불안증후군 등의 수면 장애 빈도는 거의 비슷한 것으로 알려져 있어, MCI가 앞으로 치매로 진행할 것인지를 예측하는데 있어서는 수면 장애 동반 여부가 큰 도움이 안 될 것으로 사료된다.

알츠하이머씨병과 수면장애들

AD환자의 수면변화는 여러 가지 형태로 나타날 수 있다. 전체수면시간(Total sleep time)이 감소하거나 줄어들 수 있고, 밤에 자주 깨거나 낮과 밤이 바뀔 수도 있다.

1. 불면증(Insomnia)

치매환자들은 치매 자체의 병리조직적인 뇌의 변화 때문에, 혹은 같이 가지고 있는 불안증이나 우울증 때문에 불면증에 시달리게 된다. 광범위한 뇌손상은 수면과 관련된 신경회로에도 영향을 주게 되므로 퇴행성이든 혈관성 변화든 수면장애를 초래할 수 있다. 또한, 우울증은 치매 환자들이 가지고 있는 가장 흔한 정신과적 증상인 만큼 우울증으로 인한 불면증도 자주 호소한다. 반대로 잠을 잘 못 자는 자체가 우울증의 위험요소가 될 수도 있다. 하지만 인지기능의 저하 정도와 불면증의 상관관계에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. MCI와 치매환자의 불면증 유병률도 큰 차이가 없는 것으로 생각된다. 불면증 환자에게 접근할 때는 가능하다면 수면개시장애인지 수면유지장애인지를 구별해야 하

며, 다른 수면장애를 같이 가지고 있는지를 확인해야 한다. 수면무호흡을 유발하거나 악화시킬 수 있는 약물 복용은 중단하거나 줄이도록 한다.^{6,7}

2. 폐쇄수면무호흡증(Obstructive sleep apnea, OSA)

혈관성 치매환자가 알츠하이머씨 병 치매환자보다 OSA 유병률이 두 배 정도 더 높다고 알려져 있다. 비만 등 혈관성 질환의 위험요소를 더 많이 가지고 있어서 그럴 것으로 추정된다. AD환자도 OSA등의 호흡장애와 연관된 수면장애가 많은데, OSA의 정확한 진단과 치료를 위해서는 수면다원검사와 지속기도양압(Continuous positive airway pressure, CPAP)을 쓰는 것이 필요하다.⁸ 하지만 이 과정이 얼마나 도움이 될 수 있는지는 환자의 특성을 고려해 깊이 생각해 봐야 한다. CPAP을 사용하여 호흡을 돕는다면 분명 인지기능의 저하를 줄여주는데 도움이 되겠지만, 인지기능이 떨어지는 AD환자의 특수성으로 인해 환자가 수면다원검사를 받기 힘들어 하거나 CPAP을 지속적으로 사용하는데 애로점이 많기 때문이다.^{9,10} Donepezil을 복용하면 OSA의 심각성을 낮추고 인지기능을 호전시키는데 도움이 된다는 연구결과가 있었다.¹¹

반대로 성인남자에게서 연령이 높고 무호흡의 유병기간이 길수록 치매가 걸릴 가능성이 높다는 연구결과도 있었다.¹²

3. 하지불안증후군(Restless legs syndrome, RLS)

RLS는 AD환자보다는 파킨슨씨병 환자에게서 더 흔한 것으로 알려져 있다. AD환자의 RLS에 대해서는 아직 많이 연구된 바가 없다. 일반적인 RLS의 치료방침에 준해 대응하면 되고 비약물적인 치료도 약물의 과다 복용을 줄이는데 도움을 줄 수 있다. 술, 담배, 카페인 섭취를 피하도록 하고 항히스타민제나 항우울제 등 RLS증상을 악화시킬 수 있는 약물들의 복용에 주의해야 한다.¹³ AD환자에게 non-ergot 계열의 도파민효현제를 사용할 경우에는 정신병적인 부작용이 늘어날 수 있으므로 조심해야 한다. 잠자리에 들기 2시간 전에 복용하는 것이 좋으며, 피부에 붙이는 패치 형태나 서방정 형태로 복용할 수 있다면 더 효과적이다. 가바펜틴도 효과적이다.

4. 과다수면장애(Excessive daytime sleepiness)

과다수면장애의 치료는 원인이 무엇인지를 찾아서 교정하는 것이 중요하다. 만약 과다수면이 무호흡이나 하지불안증후군, 기타 운동장애 등으로 인한 수면의 질적인 저하가

원인이라면 이 원인질환을 먼저 교정해야 한다. 반면 동반되는 내과적/정신과적 질환이나, 복용하는 약물의 부작용 때문이라면 이를 교정하는 것이 필요하다. 아주 적은 용량의 각성제 사용이 도움이 될 수 있지만, 나이가 많고 심혈관계 합병증이 있는 환자에게 사용할 때는 주의해야 한다.

결론

수면장애는 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고 병원에 입원해야 하거나 약을 추가로 복용해야 하는 등의 이유로 보호하는데 필요한 비용을 증가시킬 수 있다. 인지기능 저하 환자에게서 수면장애가 자주 관찰되므로 이들 환자를 진찰하고 보살필 때는 수면과 관련된 세심한 임상적 관찰평가가 중요하다.

References

- Guarnieri B, Musicco M, Caffarra P, Adorni F, Appollonio I, Arnaldi D, et al. Recommendations of the Sleep Study Group of the Italian Dementia Research Association (SINDem) on clinical assessment and management of sleep disorders in individuals with mild cognitive impairment and dementia: a clinical review. *Neurol Sci* 2014;35:1329-1348.
- Pistacchi M, Gioulis M, Contin F, Sanson F, Marsala SZ. Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *Neurol Sci* 2014;18.
- Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2014;35 Suppl 2:S29-34.
- Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013;70:587-593
- Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju YE. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system. *Arch Neuro*. 2012;69: 51-58.
- Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:50-58.
- Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2001;15:777-796.
- McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:154-160.
- Stepnowsky CJ Jr, Marler MR, Ancoli-Israel S. Determinants of nasal CPAP compliance. *Sleep Med* 2002;3:239-247.
- Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Marler M, Palmer BW, Liu L, et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14: 176-180.
- Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008;133:677-683.
- Chang WP1, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8:e78655
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-anupdate for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012;35:1039-1062.