



김 지 영

부산의대

Hypersomnia

Jiyoung Kim

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Daytime sleepiness, hypersomnolence, and hypersomnia tend to be used interchangeably. In the International Classification of Sleep Disorders-3, hypersomnia is used to describe a specific disease such as idiopathic hypersomnia whereas hypersomnolence is used to describe the symptom of excessive daytime sleepiness. Daytime sleepiness can be an outcome of narcolepsy resulting from disorders of the central nervous system, but it can also be the result of a variety of situations and diseases, such as inadequate sleep time, obstructive sleep apnea and medications. It is essential to evaluate a careful history and sleep habits to investigate patients with hypersomnolence or daytime sleepiness. The results of multiple sleep latency tests, essential diagnostic tools to evaluate hypersomnia, can be affected by sleep time prior to conducting the test. This review details the measurement of daytime sleepiness, clinical characteristics including diagnostic criteria and differential diagnosis of hypersomnia

Key Words: hypersomnia, hypersomnolence, daytime sleepiness, narcolepsy

서론

적절한 각성은 삶을 유지하고, 사회적 활동 수행에 필수적이다. 졸림은 학습, 직업, 운전을 포함한 여러 분야에 문제점을 일으킬 수 있고 경우에 따라서는 심각한 문제를 일으킬 수 있다. 주간 졸림(daytime sleepiness), 과잉수면(hypersomnolence), 과다수면(hypersomnia)은 일반적으로 구별하지 않고 사용하고 있으나, 국제수면질환분류체계-3판(International Classification of Sleep Disorders-3)은 주간졸림은 깨어 있는 낮 시간 동안 각성(alertness)을 유지하지 못해 졸음을 참지 못하거나 의도하지 않았던 낮잠을 자는 것으로 정의하고, 과잉수면은 과도한 졸림을 설명하는 용어로, 과다수면은 특발성 수

면과다증(idiopathic hypersomnia)처럼 특정한 질환을 기술할 때 사용한다¹. 국제수면질환분류체계-3판에서 과잉수면을 다루는 중추성 과다수면장애(central disorders of hypersomnolence)는 중추성 기원의 과다주간졸림증(excessive daytime sleepiness)이 있는 질환군을 총칭하며, 이러한 증상의 원인이 야간수면 분절이나 일주기수면리듬장애가 주요한 원인이 아닌 질환들을 다루고 있다^{2,3}. 즉 중추성 과다수면장애를 진단하기에 앞서 주간 졸림을 일으킬 수 있는 다른 요인이 있다면 이에 대한 적절한 치료를 권고하고 있다. 실제 임상에서는 주간 졸림을 호소하는 한 환자에서 사용 중인 약물, 폐쇄성 수면 무호흡과 같은 수면 시 호흡장애, 교대근무로 인한 불규칙한 수면 습관이 혼재되어 주간 졸림을 초래하는 하는 경우가 있어 과다수면장애에 대한 진단 시 상당한 주의가 필요하다. 따라서 본고에서는 주간졸림에 대한 적절한 평가 방법과 국제수면질환분류체계-3판의 중추성 과다수면장애로 분류된 질환을 중심으로 이들의 진단기준, 진단 시 고려사항을 포함한 감별진단에 대하여 살펴 보겠다.

Jiyoung Kim

Department of Neurology Pusan National University Hospital,
179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan-si, 602-739 Korea
Tel: +82-51-240-7311
E-mail: bijoukim78@gmail.com

본문

1. 주간졸림의 평가

주간졸림의 평가는 Epworth Sleepiness Scale (ESS) 및 수면잠복기반복검사(multiple sleep latency test)를 이용할 수 있다. ESS는 총 8가지 항목으로 구성된 자기보고식 설문조사로 점수의 분포는 0-24점까지 있으며, 점수가 높을수록 주간 졸림의 심각도가 높음을 의미한다^{4,5}. 또한 11점 이상인 경우 주간 졸림이 있는 경우로 간주한다⁶. 수면잠복기반복검사는 조용한 환경에서 수면에 빠져드는 경향을 평가하는 방법이다. 미국수면의학회(American Academy of Sleep Medicine)에서는 중추성 과다수면장애 진단 시 표준화된 방법으로 수면잠복기반복검사를 하도록 하고 있다. 수면잠복기반복검사를 실시하고 해석하는 경우 몇 가지 고려 사항이 있다. 첫째, 수면잠복기반복검사는 수면부족과 일주기리듬에 민감한 영향을 받는 점이다. 따라서 검사 일주일 혹은 이주일 전부터 피검사자는 수면일기(sleep log)를 작성하거나, 액티그래프(actigraphy)를 실시하여 검사 해석 시 피검사자의 수면 습관을 확인할 필요가 있다. 일주기리듬과 관련하여 지속적인 교대근무를 하는 경우 수면잠복기반복검사가 과수면증을 진단하는 도구로써 타당성 검증이 되지 않았다. 둘째, 오전 8시에서 오후 6시 사이를 제외한 시간에 진행된 검

사의 경우 정상과 비정상 수면 잠복기에 대한 기준이 마련되어 있지 않다. 셋째, 6세 미만에서는 표준화 되어 사용 가능한 자료가 없다는 점이다¹.

주간졸림을 진단하는 경우 수면잠복기반복검사서 평균 수면 잠복기 기준은 8분으로 정해져 있다. 이는 기면병을 진단하는 가장 적절한 진단기준 값(cut-off)으로 기면병의 약 90% 환자가 8분미만의 수면 잠복기를 보이기 때문이다¹.

2. 제 1형 기면증

제1형 기면증의 진단 기준은 table 1에 제시되었다. 제 1형 기면증의 가장 중요한 특징은 주간졸림과 탈력발작과 같은 렘 수면의 해리(dissociation)와 관련된 증상이다. 제 1형 기면증의 병리기전 중 가장 많이 알려져 있는 것은 뇌척수액에서 hypocretin-1의 감소이다. Hypocretin-1은 각성의 조절과 REM 수면의 억제와 관련이 있는 신경전달 물질이다^{7,8}. 제 1형 기면증 환자 90-95%는 뇌척수액에서 hypocretin-1의 감소가 있다. 그러나 탈력발작이 있는 기면병의 10%에서 뇌척수액의 hypocretin-1의 감소가 없을 수 있다. 유전적 측면에서는 HLA-DR2, DQB1*06:02를 들 수 있다⁹. 그러나 HLA-DR2, DQB1*06:02가 탈력발작이 있는 거의 모든 기면병에서 확인되지만, 일반인구집단의 12-38%정도에서도 관찰된다. 제 1형 기면증 평가 시 탈력발작이 병력에서 있다면

Table 1. ICSD-3 diagnostic criteria for narcolepsy

Type 1 narcolepsy	Type 2 narcolepsy
A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 months	A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 months
B. The presence of one (or both) of the following:	B. A mean sleep latency of 8 minutes and two or more SOREMPs are found on a MSLT performed according to standard techniques - A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal PSG may replace one of the SOREMPs on the MSLT
1. Cataplexy* and a mean sleep latency of 8 minutes and two or more SOREMPs on an MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal PSG may replace one of the SOREMPs on the MSLT.	C. Cataplexy is absent
2. CSF hypocretin-1 concentration, measured by immunoreactivity, is either 110 pg/mL or <1/3 of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay	D. Either CSF hypocretin-1 concentration has not been measured or CSF hypocretin-1 concentration measured by immunoreactivity is either >110 pg/mL or >1/3 of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay
	E. The hypersomnolence and/or MSLT findings are not better explained by other causes such as insufficient sleep, obstructive sleep apnea, delayed sleep phase disorder, or the effect of medication or substances or their withdrawal

*Cataplexy is defined as more than one episode of generally brief (<2 minutes) usually bilaterally symmetrical sudden loss of muscle tone with retained consciousness. The episodes are precipitated by strong emotions, usually positive, with almost all patients reporting some episodes precipitated by emotions associated with laughter.
CSF: cerebrospinal fluid; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders Third Edition; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; PSG, polysomnography; SOREMPs, sleep onset rapid eye movement periods.

진단이 어렵지 않으나, 탈력발작에 대한 병력이 불분명하면 진단에 주의를 해야 한다. 폐쇄수면무호흡, 불충분한 수면증후군, 교대근무, 졸림을 유발할 수 있는 약제에 의한 주간 졸림 가능성도 고려해야 한다. 따라서 이러한 질환 혹은 상황이 동반되어 주간 졸림을 호소하는 경우 이들에 대한 적절한 치료 및 대처를 하고 수면잠복기반복검사를 해야 한다.

3. 제 2형 기면증

제 2형 기면증의 진단 기준은 table 1에 정리되어 있다. 제 2형 기면증은 주간졸림과 수면다원검사 및 수면잠복기반복 검사에서 렘수면이 비정상적으로 나타나는 것이 특징이다. 제 2형 기면증의 정확한 유병율은 알려져 있지 않다. 탈력발

작이 없는 기면증은 병원기반 연구에서는 기면증 환자의 15~25%를 차지한다고 알려져 있고 인구기반 연구에서는 이보다 높은 36%를 차지한다고 알려져 있다. 제 2형 기면증 역시 제 1형 기면증처럼 진단 시 폐쇄수면무호흡, 불충분한 수면증후군, 교대근무, 졸림을 유발할 수 있는 약제에 의한 주간 졸림을 고려해야 하며, 이러한 조건들이 제 2형 기면증 진단 시 필수적인 수면다원검사나 수면잠복기반복검사에서 수면 개시 REM 수면(sleep-onset REM)을 초래 할 수 있다는 점을 기억해야 한다. 제 2형 기면증에 대한 자연경과는 추가적인 연구가 필요한 실정으로 과다수면을 일으키는 요인, 이 질환이 경과함에 따라서 탈력발작을 일으키는 경우 어떤 위험 인자가 관련되어 있는지에 대한 확인이 필요하다.

Table 2. ICSD-3 diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia.

Idiopathic hypersomnia
Criteria A-F must be met
A. Daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep, present for at least 3 months
B. Fewer than two SOREMPs on MSLT (or fewer than one if nocturnal REM latency was ≤ 15 minutes)
C. No cataplexy
D. Either 1 or 2 or both
1. Mean sleep latency ≤ 8 min on MSLT
2. Total 24-hour sleep time is ≥ 660 minutes on 24-hour PSG (performed after correction of chronic sleep deprivation) or wrist actigraphy in association with a sleep log (averaged over 7 days with unrestricted sleep)
E. Insufficient sleep syndrome is ruled out.
F. The hypersomnolence and/or MSLT findings are not better explained by other causes.
ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders Third Edition; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; PSG, polysomnography; SOREMPs, sleep onset rapid eye movement periods

Table 3. ICSD-3 diagnostic criteria for Kleine-Levin syndrome.

Kleine-Levin syndrome
Criteria A-E must be met
A. The patient experiences at least 2 recurrent episodes of excessive sleepiness and sleep duration, each persisting for 2 days to 5 weeks
B. Episodes recur usually more than once a year and at least once every 18 months
C. The patient has normal alertness, cognitive function, behavior, and mood between episodes
D. The patient must demonstrate at least one of the following during episodes:
1. Cognitive dysfunction
2. Altered perception
3. Eating disorder (anorexia or hyperphagia)
4. Disinhibited behavior (such as, hypersexuality)
E. The hypersomnolence and related symptoms are not better explained by another sleep disorder, other medical, neurologic, or psychiatric disorder (especially bipolar disorder), or use of drugs, or medications
ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders Third Edition

Table 4. ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders Third Edition

Insufficient sleep syndrome
Criteria A-F must be met
A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep or in the case of prepubertal children, there is a complaint of behavioral abnormalities attributable to sleepiness.
B. The patient's sleep time, established by personal or collateral history, sleep logs or actigraphy is usually shorter than expected for age
C. The curtailed sleep pattern is present most days for at least three month
D. The patient curtails sleep time by such measures as an alarm clock or being awakened by another person and generally sleeps longer when such measures are not used such as on weekends or vacations.
E. Extension of total sleep time results in resolution of the symptoms of sleepiness
F. The symptoms are not better explained by another untreated sleep disorder, the effect of medications or drugs or other medical, neurological, or mental disorder.

4. 특발성 수면과다증 (Idiopathic hypersomnia)

특발성 수면과다증의 진단기준은 표2에 제시되어 있다. 특발성 수면과다증은 탈력발작이 없는 주간졸림과 수면다원검사 및 수면잠복기반복검사에서 2회 미만의 수면 개시 REM 수면(sleep-onset REM)이 나타나는 것을 특징으로 한다. 특히 불충분한 수면 시간을 포함하여 이러한 특징이 다른 수면 장애에 의해 나타나는 가에 대한 충분한 고려가 있어야 한다. 진단 시 폐쇄수면무호흡에 의한 주간졸림, 제 2형 기면증 등과 감별이 필요하다. 또한 우울증과 같은 기분장애에 의한 주간 졸림도 특발성 수면과다증과 유사한 주간 졸림을 나타낸다. 특발성 수면과다증에 비하여 기분장애에 의한 주간졸림은 날짜 별 변동성이 있으며, 야간 수면의 질이 좋지 못한 특징이 있다¹⁰. 현재까지 특발성 수면과다증에 대한 지식은 많지 않다. 특발성 수면과다증에 대해서는 보다 정확한 임상적 특징 및 치료에 대한 반응을 파악하기 위한 추가 연구가 필요하다.

5. 클라인-레빈 증후군(Kleine-Levin syndrome)

클라인-레빈 증후군의 진단 기준은 표3에 제시되어 있다. 심한 과수면의 재발과 완화를 반복으로 하는 특징이 있으며 과잉수면 시기에 인지, 정신 및 행동의 장애를 동반한다. 감별진단 시 중추신경계의 구조적 병변을 동반한 질환을 고려해야 한다. 제 3뇌실에 발생하는 종양의 경우 뇌척수액의 흐름을 막아 두통, 구토를 동반하며 갑작스러운 의식 소실을 만들 수 있어 클라인-레빈 증후군과 유사한 증상을 만들 수 있다. 또한 뇌염, 고압모니아 뇌증, 다발성 경화증, 두부 외상 등

도 감별 진단 시 고려해야 한다. 클라인-레빈 증후군의 병리기전에 대해 알려져 있는 사실은 많지 않다. 기능적 영상 검사, 뇌파 검사에서 시상, 측두엽, 전두엽에 이상이 관찰되었다는 점이 알려져 있다¹.

6. 불충분한 수면증후군(Insufficient sleep syndrome)

불충분한 수면증후군의 진단 기준은 표4에 제시되어 있다. 각성을 유지할 수 있는 충분한 수면을 지속적으로 하지 못해 발생한다. 특히 수면시간이 만성 혹은 급성으로 불충분한 상태에서 수면다원검사 및 수면잠복기반복검사를 하는 경우 기면병으로 오인하는 결과가 나오기도 하기 때문에 주의를 요한다. 감별진단에는 앞서 소개한 중추성 과다수면장애, 폐쇄수면무호흡과 같은 수면관련호흡장애, 일주기리듬장애, 불면증, 기분장애 등이 있다.

결론

지금까지 본고에서는 국제수면질환분류체계-3판의 중추성 과다수면장애로 분류된 질환을 중심으로 진단기준을 포함한 각 질환의 특징, 유사한 증상을 나타냄으로써 감별진단에 포함되어야 하는 다른 질환 혹은 다른 요인에 대하여 살펴 보았다. 국제수면질환분류체계-3판의 중추성 과다수면장애로 분류되는 질환의 진단을 위해서는 수면잠복기반복검사 전 충분한 야간 수면을 해야 하는 점과 주간 졸림을 일으킬 수 요인에 대한 충분한 병력 청취가 필요함을 확인 할 수 있었다.

References

1. Medicine AaOs. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). *Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine* 2014.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
3. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
4. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
5. Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2011;15:377-384.
6. Drakatos P, Ghiassi R, Jarrold I, Harris J, Abidi A, Douiri A, et al. The use of an online pictorial Epworth Sleepiness Scale in the assessment of age and gender specific differences in excessive daytime sleepiness. *J Thorac Dis* 2015;7:897-902.
7. 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.
8. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
9. 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.
10. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2016;29:23-33.