



김 용 원

경북대학교 의과대학 신경과학교실

How to determine endovascular devices according to initial vascular imaging

Yong-Won Kim, MD

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Based on the rapid development in endovascular treatment (EVT) devices, modern EVT devices might contribute to achieve improved angiographic outcomes. On the basis of the several randomized controlled trials, endovascular treatment became a standard treatment for acute ischemic stroke. In the real field, we should make a plan for EVT based on the limited imaging data. Therefore, we review initial image findings that can help to determine EVT devices.

Introduction

Five positive randomized controlled trials (RCTs) have proven the safety and efficacy of endovascular treatment (EVT).¹⁻⁵ In addition, 2 recent RCTs also demonstrated the efficacy of EVT in the selected patients with beyond 6 hours from stroke onset.^{6,7} The one of the important factor that contributed to successful results of these RCTs might be modern thrombectomy devices and techniques. Stent retrievers were used most commonly in major RCTs.⁸ Since 2015, EVT guidelines recommended stent retriever as first-line devices.⁹ However, the 2 RCTs using aspiration techniques revealed non-inferior functional outcome compared with stent retriever.^{10,11} And recent survey of neurointerventionists on EVT reported that aspiration technique was commonly used as a

first-line strategy (40%).¹² Each EVT device has own advantages and sometimes combined technique was applied.

In the real field, we have to decide EVT based on the limited imaging data. Especially, vascular imaging provides important information to the interventionalist for planning the EVT. Herein, we review initial image findings that can help to determine EVT devices.

Vascular imaging

1. Catheterization to the affected artery

The indispensable step for EVT is target access of guide catheter to the affected artery. In the initial vascular imaging such as neck CTA, we can figure out vascular structures including variant aortic arch, arterial tortuosity, and diameter prior to EVT. For example, Type II, Type III aortic arches and bovine origin of the left carotid artery, these anatomical variants can be challenging or impossible cause of guide catheterization and can be associated with prolonged EVT procedure times. In patients with unfavorable aortic arch anatomy, alternative strategies including change of guide wire or coaxial sys-

Yong-Won Kim, MD

Department of Neurology, Kyungpook National University Hospital,
School of Medicine, Kyungpook National University, 130, Dongduk-ro,
Jung-gu, 42119, Daegu, Republic of Korea
Tel: +82-53-420-5765 Fax: +82-53-422-4265
E-mail: tici2b3mrs012@gmail.com

tem to increase of the support of guide catheter, or different arterial puncture sites have to be considered after initial standard approach. These attempts may reduce the EVT procedure times. A recent study by Chen et al has revealed similar outcomes between trans-radial and trans-femoral approach for EVT in anterior circulation stroke.¹³ And, Roche et al reported the technical feasibility of direct carotid puncture (successful carotid puncture 10/11).¹⁴ Of the 10 cases, carotid access complications are neck hematoma (n=1), and delayed ipsilateral retinal artery occlusion (n=1).

2. First-line EVT device selection

The initial vascular imagings provide anatomical details about diameter, location of occluded artery, and occlusion type.

2-1. Diameter of occluded artery

Diameter of occluded artery is an important for the selection of EVT devices. For the stent retrievers, diameter of currently available stent retrievers is ranged from 3 to 6 mm. Considering radial force and clot integration, optimal size of the stent retriever is essential for successful reperfusion. The large stent retriever can be advantageous for capture of the clots. However, oversized stent retriever for diameter of occluded artery can be a liability due to not fully expanded. And, if the diameter of the arterial occlusion is over 6mm, aspiration devices rather than stent retriever may be effective. Because aspiration force pass through contact of aspiration catheter and thrombus. Additionally, in the use of balloon guide catheter, aspiration thrombectomy can be performed without contact between thrombus and aspiration catheter.¹⁵

2-2. Location

Both stent retriever and aspiration thrombectomy are known to be effective and safe in the patients with anterior circulation large-vessel occlusion. The selection of EVT device based on the location of occlusion can contribute to better outcome. Considering arterial route, the shape can be categorized into three types: straight, ob-

tuse angle, and acute angle.

If occlusion is located on the straight or obtuse angulated segment, both stent retriever and aspiration thrombectomy can be effective. However, if the thrombus was located immediately after severe acute angulation, it may disturb optimal contact of catheter tip and the thrombus. The stent retriever can be reasonable instead of the aspiration catheter.¹⁶ Concomitantly, we should also pay close attention to the hemorrhagic complication in the use of stent retriever. Because retrieval of the stent through acute angulation may be associated with increase of resistance.

2-3. Occlusion type

The angiographic outcome of EVT can depend on the etiology of the arterial occlusion.¹⁷ Rescue treatment are frequently required in atherosclerotic occlusion. Therefore, preprocedural identification of etiology of the arterial occlusion is important for planning EVT. Recent studies have showed an association between preprocedural occlusion type (truncal or branching) and procedural characteristics including underlying stenosis, successful reperfusion.^{18,19} Based on the results of recent studies, first-line stent retriever thrombectomy was effective in removal of in situ thrombi in atherosclerotic occlusion. Regardless of first-line EVT device, mechanical thrombectomy can cause endothelial damage to the occluded artery, which can induce thromboembolic events including downstream embolization, stenosis aggravation or reocclusion.²⁰ Therefore, we need to prepare for rescue treatment.

Conclusion

There have been rapid development in EVT devices. Current generation EVT devices yield improvement of outcomes. However, it remains still unknown what devices, strategies will be better. An appropriate choice of first-line EVT device based on the initial vascular imagings may be helpful for achieving fast reperfusion and better outcomes.

References

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al.: A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Jan 1;372:11-20.
2. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al.: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372:1009-1018.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al.: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372:1019-1030.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al.: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11;372:2296-2306.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafé A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al.: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11;372:2285-2295.
6. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al.: Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018 Jan 24; DOI: 10.1056/NEJMoa1713973
7. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafé A, Budzik RF, Bhuva P, et al.: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2017 Nov 11;NEJMoa1706442.
8. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al.: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016 Apr 23;387:1723-1731.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al.: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018 Mar;49:e46-e110.
10. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al.: Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2017 Aug 1;318:443.
11. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al.: Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* 2019 Mar 9;393:998-1008.
12. Fargen KM, Arthur AS, Spiotta AM, Lena J, Chaudry I, Turner RD, et al.: A survey of neurointerventionalists on thrombectomy practices for emergent large vessel occlusions. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017 Jan 13;9:142-146.
13. Chen SH, Snelling BM, Sur S, Shah SS, McCarthy DJ, Luther E, et al.: Transradial versus transfemoral access for anterior circulation mechanical thrombectomy: comparison of technical and clinical outcomes. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019 Sep;11:874-878.
14. Roche A, Griffin E, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J, et al.: Direct carotid puncture for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019 Jul;11:647-652.
15. Kim Y-W, Kang D-H, Hwang Y-H, Park J, Kim Y-S: Efficacy of Proximal Aspiration Thrombectomy for Using Balloon-Tipped Guide Catheter in Acute Intracranial Internal Carotid Artery Occlusion. *J Korean Neurosurg Soc* 2016;59:379-384.
16. Kim Y-W, Son S, Kang D-H, Hwang Y-H, Kim Y-S: Endovascular thrombectomy for M2 occlusions: comparison between forced arterial suction thrombectomy and stent retriever thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017 Jul;9:626-630.
17. Kang D-H, Yoon W, Baek BH, Kim SK, Lee YY, Kim JT, et al.: Front-line thrombectomy for acute large-vessel occlusion with underlying severe intracranial stenosis: stent retriever versus contact aspiration. *J Neurosurg* 2019 Mar 29;1-7.
18. Lee S-J, Hong JM, Choi JW, Kang D-H, Kim Y-W, Kim Y-S, et al.: CTA-Based Truncal-Type Occlusion Is Best Matched With Postprocedural Fixed Focal Stenosis in Vertebrobasilar Occlusions. *Front Neurol* 2019 Jan 21;9:11.
19. Baek J-H, Kim BM, Yoo J, Nam HS, Kim YD, Kim DJ, et al.: Predictive Value of Computed Tomography Angiography-Determined Occlusion Type in Stent Retriever Thrombectomy. *Stroke* 2017 Oct;48:2746-2752.
20. Kang D-H, Kim Y-W, Hwang Y-H, Park SP, Kim Y-S, Baik SK: Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban. *Cerebrovasc Dis* 2014 Jul;37:350-355.



조 재 욱

양산부산대학교병원 신경과학교실, 의생명융합연구소

Daytime sleepiness of central disorders of hypersomnolence

Cho Jae Wook

Department of neurology, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan, Korea

Central disorders of hypersomnolence are sleep disorders in which the dominant symptom is excessive daytime sleepiness. It includes narcolepsy type 1 and type 2, idiopathic hypersomnia, and Kleine-Levin syndrome. This presentation focuses on the evaluation and management of sleepiness of these sleep disorders. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment will be discussed.

Key Words: Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia, Klein-Levin syndrome, Hypersomnolence

서론

중추성 과다졸림증 수면장애(Central Disorders of Hypersomnolence)는 야간 수면을 방해하는 다른 수면장애나 일주기리듬장애와 상관없이 낮에 매우 졸린 과다졸림증을 특징으로 하는 질환군이다.¹ 주간과다졸림증을 확인하는 방법으로는 아직까지 수면잠복기반복검사(multiple sleep latency test, MSLT)가 가장 객관적이지만 정상인이나 수면 부족 상태의 기타 질환에서도 수면잠복기가 짧은 결과를 보일 수 있으므로 진단에 신중을 기해야 한다.^{2,3} 이러한 이유로 검사 전 최소 1주일 동안 수면일기를 작성하고 액티그래피를 사용하여 평소의 수면스케줄을 파악하는 것이 도움이 된다.

중추성 과다졸림증 수면장애의 치료적인 면에서는 완치를 기대할 수 있는 획기적인 치료법이 아직 개발되지 못했기 때문에, 현재로서는 졸림증상을 어떻게 줄여서 일상생활을 잘 영위할 수 있도록 하는가에 초점이 맞춰져 있다.

Cho Jae Wook

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, 50612 Geumoro 20, Yangsan, South Korea
Tel: +82-55-360-2122 Fax: +82-55-360-2451
E-mail: sleepcho@pusan.ac.kr

본론

1. 중추성 수면장애의 졸림 증상

1) 기면병

기면병은 시상하부의 기능 장애로 발생하는 드문 수면 장애로, 수면-각성 리듬의 조절장애를 특징으로 하는 질환이다. 주간과다졸림증, 탈력발작, 환각, 수면마비, 야간수면 장애 등의 증상이 나타날 수 있다. 아직까지는 대중적 치료로 일상생활을 잘 영위할 수 있는 치료가 시행되고 있다. 주로 사춘기에 처음 발병하며 30대에서 처음 나타나는 경우도 있다.⁴ 대개 급성 경과로 진행하기 때문에 사춘기 연령에서 백신접종, 두부외상 등 유발요인 후 수일에서 수주 안에 심한 주간 졸림증상이 나타날 경우 기면병을 고려할 수 있다. 기면병의 주간졸림증은 탈력발작과 함께 나타나기도 하지만 탈력발작이 나중에 발현하는 경우도 43%나 된다. 제 1형 기면병은 완치되기 힘들지만 나이가 들수록 졸림증상의 강도는 줄어들기도 한다. 탈력발작을 동반하지 않는 제 2형의 경우에는 관해가 되기도 한다.

대부분의 환자는 각성상태를 유지하기 힘들어 잠이 드는 양상으로 과다졸림증을 호소하지만 일부의 환자는 주의력이 떨어지면서 졸리는 느낌만 호소하는 경우도 있다. 주체할 수 없는 졸림증으로 낮잠을 자야 하는 경우가 많은데,

낮잠은 대개 15-20분 정도로 짧으며 자고 나면 개운함을 느끼는 특징이 있다.⁵ 렘수면이 수면 초기에 나오는 특징이 있으므로 낮잠을 자는 동안 꿈을 꾸기도 한다.

2) 클라인레빈증후군

1925년 처음 기술되고 1942년에 명명된 질환으로 유병률은 매우 낮은 드문 수면장애다.⁶ 주로 10-20대의 젊은 연령층에서 발생하며 일정기간동안 극도로 심한 과다주간졸림증이 반복적으로 나타나는 것이 특징이다.⁷ 주간과다졸림증 뿐만 아니라 정신과적 증상, 인지기능장애, 과다식욕증, 과다성욕증 등이 함께 나타날 수 있다.⁸ 일반적으로 한번 발생하면 약 10일 정도 지속되고, 이러한 에피소드가 1-12개월에 한번 정도의 빈도로 나타난다. 증상이 있는 기간 동안에 환자는 16-20시간 수면을 취하는데, 깨어 있는 동안에도 의식이 명료하기보다는 지남력이 떨어지고 말이 느리며, 비현실적인 감각을 느낀다. 증상이 없는 기간 동안에는 정상적인 수면패턴과 인지기능, 감정상태를 가진다.

증상기 동안 사용할 수 있는 효과적인 약물에 대한 연구는 아직 없다. 졸림증을 호전시키기 위해 Modafinil등을 시도해보지만 오히려 부작용만 초래하는 경우도 생길 수 있다. 감정을 조절하는 리튬이나 항경련제를 사용하여 증상을 완화시켰다는 증례보고는 간헐적으로 보고되었다.⁷

3) 특발성과다수면증

다른 중추성 수면장애 질환에 비해 비교적 최근에 개념이 정립된 수면장애로⁹, 진단기준은 International classification of sleep disorders (ICSD) 첫판에 기술되었다. 탈력발작과 같이 특별한 증상이나 생물학적 표지자가 없는 관계로 진단자체가 어려운 질환이다. 기면증과는 달리 환자들은 낮잠을 많이 자는 편은 아니며, 낮잠을 자더라도 기면증 환자들보다 오래 자고 깨어난 후에도 상쾌하지 못하다. 아침에 개운하게 일어나기 힘들어 하는 경향이 있으며 오전보다 오후에 더 의식이 또렷함을 느낀다.

2. 중추성 수면장애 졸림증의 치료

1) 비약물적 치료

생활습관을 일관되게 유지함으로써 더 졸릴 수 있는 상황을 피할 수 있다. 정해진 시간에 낮잠을 자거나 야간 수면시간을 일정하게 유지하도록 노력하는 것이 중요하며, 규칙적인 육체적 운동과 카페인 섭취가 도움이 될 수 있다.

탄수화물이 많이 함유된 음식을 과식하면 졸림증이 더욱 심해질 수 있으므로 피하는 것이 좋다.

2) 약물적 치료

(1) Modafinil과 Armodafinil

도파민 신호전달체계를 항진시킴으로써 졸림증을 억제한다고 알려져 있다. 기면병 뿐만 아니라 특발성과다수면증에서도 첫 번째 치료제로 고려할 수 있다. Modafinil의 하루 용량은 100-400 mg이며 Armodafinil의 경우 100-250 mg이다.

기면증 뿐만 아니라 특발성 과다수면증에서도 시도해 볼 수 있다. 여러 연구들에서 기면증과 비슷한 정도로 주간졸림증을 호전시킬 수 있다는 결과를 보여주었다.^{10,11}

(2) Methylphenidate

Modafinil 혹은 Armodafinil로 효과적인 치료에 이르지 못한 경우 추가 혹은 대체약물로 고려할 수 있다. 국내에서도 처방할 수 있으며, 특발성과다수면증의 치료제로도 사용 가능하다. 제 1형 기면병 환자는 평생 약을 복용해야 하지만 제 2형의 경우엔 아직 이에 대한 연구가 없다. 하루 10-60mg 정도 사용할 수 있다. 남용의 가능성을 고려해야 하며, 교감신경 작용으로 두통, 가슴 두근거림, 안절부절하지 못하는 신경증 등의 부작용을 유발할 수 있다.

특발성 과다수면증에서도 사용할 수 있는데, Modafinil과 비교했을 때 주간졸림증을 호전시키는데 더 효과적이라는 연구결과도 있었다.¹²

(3) Sodium Oxybate

기면병의 주간과다졸림증과 탈력발작 모두에 효과가 있음이 임상시험에서 증명되어 미국에서는 널리 사용되고 있으나 아직 국내에서는 처방할 수 없다. 과도한 주간졸림증과 탈력발작, 그리고 야간 수면장애까지 호전시키는 효과가 있어 제 1형 기면병 환자의 전반적인 수면의 질을 개선시킬 수 있다.¹³ 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 제 1형 기면병의 주간졸림증과 탈력발작, 제 2형 기면병의 주간졸림증 치료제로서의 사용을 허가한 상태다. 특발성 과다수면장애 등 다른 중추성 과다졸림증 수면장애의 치료로는 아직 사용이 허가되지 않았다. 치료 효과를 보기까지 복용 후 수 주에서 수개월이 걸릴 수 있다. 정확한 기전은 아직 잘 모르지만 GHB와 GABA_B 수용체에 작용하는 것으로 알려져 있다. 가격이 비싸고 오남용의 우려가 있으며 호흡부전, 구역, 체중감소 등의 부작용을 초래할 수 있다.

(4) Pitolisant

히포크레틴과 연관된 히스타민 H3 수용체에 선택적으로 작용하여 주간졸림증 뿐만 아니라 기면병의 탈력발작에도 효과가 있다. 임상실험에서 타 약제보다 뛰어난 안전성을 보여주어 새로운 치료제의 가능성을 보여주었다.¹⁴ 아직 국내에서는 처방이 불가능하고 미국 FDA에서는 심의 중이지만, 유럽에서는 제 1형과 제 2형 기면병 모두에게 처방할 수 있다.

아직은 근본적인 완치를 기대하는 약 보다는 증상을 호전시키는 치료 위주이며 질환에 따라, 환자에 따라 약물에 대한 반응이 매우 다르다. 정확한 진단 후 행동조절과 약물 치료를 시행하면서 환자의 상태변화를 잘 관찰하는 것이 중요하다. 아울러, 질환의 병태생리학적 문제를 해결하여 완치를 기대할 수 있는 치료법의 개발과 상용화가 시급하므로, 이에 대한 수면의학계의 관심이 요구된다.

References

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387-1394.
2. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005; 28:123-144.
3. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20:267-277.
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. Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res* 2004;13:395-406.
6. Critchley M, Hoffman HL. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *Brit Med J* 1942;1:137-139.
7. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other central Hypersomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(4, Sleep Neurology):989-1004.
8. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Clinical neurophysiology of CNS hypersomnias. *Handb Clin Neurol* 2019;161:353-367.
9. Roth B. Narcolepsy and hypersomnia; review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1976;119:31-41.
10. Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep* 2007; 30:1274-1281.
11. Mayer G, Benes H, Young P, Bitterlich M, Rodenbeck A. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Sleep Res* 2015;24:74-81.
12. Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. *J Clin Sleep Med* 2009;5:562-568.
13. Schneider L, Mignot E. Diagnosis and Management of Narcolepsy. *Semin Neurol* 2017;37:446-460.
14. Syed YY. Pitolisant: First Global Approval. *Drugs* 2016;76: 1313-1318.



문 혜 진

순천향대학교 부천병원 신경과

Sleepiness in neurologic disorders

Hye-Jin Moon, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Excessive daytime sleepiness (EDS) is one of the most frequent complaints in neurological disorders, which could impact on quality of life. This review provides the various causes of EDS in neurological disorders and the interactions between EDS and neurological disease such as epilepsy, dementia, Parkinson disease, and myotonic dystrophies. A diagnostic workup for screening EDS and intervention on modifiable causes such as sleep disordered breathing, psychiatric comorbidities, and drugs should be always considered.

Key Words: Excessive daytime sleepiness, Epilepsy, Dementia, Parkinson disease, Myotonic dystrophies

서론

과도한 주간졸림(Excessive daytime sleepiness)은 다양한 신경계 질환에서 흔히 호소되는 증상 중 하나이며, 삶의 질에 나쁜 영향을 미친다. 신경계 질환에서 과도한 주간졸림이 나타나는 원인은 다양한데, 첫째, 양적/질적인 수면 부족 및 수면 분절로 인한 수면의 변화, 둘째, 각성과 렘수면을 조절하는 중추의 병리학적 이상, 셋째, 일주기 리듬 장애, 넷째, 약물, 그리고 다섯째, 동반된 정신과적 질환 혹은 일차성 수면 장애로 꼽을 수 있겠다. (1) 과도한 주간졸림을 측정하는 방법으로는 표준화된 설문지를 사용하는 것이 가장 흔한데, Epworth Sleepiness Scale (ESS)이 대표적이다. 보다 객관적인 신경생리학적 검사로는 Multiple Sleep Latency Test (MSLT)와 Maintenance of Wakefulness test (MWT)가 있으며, performance를 측정하는 검사로는 psychomotor vigilance test가 사용될 수 있다.

본 리뷰에서는 각 신경계 질환에서 수행되었던 졸림에 대한 연구를 살펴보고, 임상에서의 활용 방안에 대한 제언을

하고자 한다.

본론

1. 뇌전증

클리닉에서는 졸림을 호소하는 뇌전증 환자를 흔히 접한다. 그러나 수행된 연구들을 들여다보면 일관되지 않은 결과를 확인할 수 있다. ESS를 이용하여 수행된 case-control study들을 살펴보면 2000년부터 2017년까지 보고된 총 17개의 연구 중, 단 네 개의 연구에서만 통계적으로 유의하게 환자군에서 대조군보다 ESS의 점수가 더 높았다.¹ MSLT를 이용한 세 편의 연구에서는 대조군과 환자군 사이의 차이를 증명하지 못했다.²⁻⁴ 이렇듯 일관되지 않은 결과를 보이는 이유에 대해서는 각 연구의 극심한 heterogeneity(연구 집단, 뇌전증의 종류, 치료, 나이, 연구 프로토콜)가 원인일 것이라고 설명된다.

뇌전증 발작이 수면이나 수면 구조(sleep architecture)에 영향을 미칠 수 있으리라는 가설은 뇌전증 환자의 졸림을 설명하는 한 가지 방법이다. 이에 대해 최근 발표된 한 체계적 고찰에서는 800여편의 연구 중, 단 5편만이 분석에 합당하였으며, 고찰 결과 다양한 parameter 중 오로지 Wake after sleep onset (WASO)만이 약물불응성 측두엽 뇌전증 환자에서 대조군과 전두엽 뇌전증 환자에 비해 증가되어

Hye-Jin Moon, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Bucheon, 14584, Korea

Tel: +82-32-621-6569 Fax: +82-32-621-5018

E-mail: moonhyejin21@gmail.com

있었다.⁵

항뇌전증약제(antiepileptic drug, AED)의 다양한 부작용 중, 주관적으로 보고되는 졸림은 가장 흔한 증상 중 하나이자, 약물 중단이 원인이 되기도 한다.⁶ 졸림의 강도는 병합요법인지의 여부, 복용 용량, 약제의 종류에 따라 다르다. MSLT를 이용한 연구들에서 conventional AED가 새로운 AED에 비해 졸림이 더 심하다고 보고된다.⁷

동반된 수면질환, 특히 폐쇄성수면무호흡증(Obstructive sleep apnea, OSA)은 뇌전증 환자의 과도한 주간졸림의 원인이다. OSA는 뇌전증 환자에서 일반인구에 비해 흔한데, 비디오 뇌파 감시 검사를 위해 입원한 환자의 약 1/4에서 수면무호흡증이 관찰되었다는 보고도 있을 정도이다.⁸ 하지불안증후군(Restless legs syndrome, RLS)도 과도한 주간졸림을 호소하는 뇌전증 환자에게 잘 동반되는 수면질환이다.

2. 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)

일주기의 리듬, 수면-각성의 패턴의 장애는 초기 AD에서 시작되어 병이 진행될수록 그 빈도와 강도가 늘어난다. 주간 잠에 갑작스럽게 잠에 빠져드는 현상은 경도 치매에서 2%, 중등도에서 5%, 중증치매에서 14%까지 증가한다.⁹ 이는 AD의 neuronal degeneration이 locus coeruleus, nucleus basalis of Meynert, substantia reticularis와 같이 각성 유지와 조절에 영향을 미치는 중추에도 일어나기 때문으로 설명할 수 있다. 최근에는 AD에서 orexin signaling의 overexpression이 beta-amyloid accumulation과 tau-mediated neurodegeneration에 의해 나타난다는 것이 보고되기도 하였다.¹⁰ AD의 전임상 단계에서 수면의 변화에 초점을 맞춘 연구가 최근 진행되고 있다. Actigraphy를 이용한 연구에서 sleep-wake cycle의 amplitude와 견고성(robustness)의 저하가 치매의 전임상 단계에서 나타난다는 보고가 있다.^{11, 12}

AD의 과도한 주간졸림에도 OSA가 한 원인일 수 있다. OSA와 인지저하, AD의 발병이 연관되어 있다는 보고들이 지속되고 있으며, OSA를 치매의 한 위험인자로 보기도 한다.¹³ 그러나 AD 환자들에게서 EDS의 빈도에 대한 체계적인 역학 연구는 부족한 상태이다.

2. 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)

수면장애는 PD 환자의 다양한 non-motor symptoms 중 두 번째로 흔한 증상으로 정신과적 증상에 이어 연구에 따

라 41.4%에서 78.3%까지도 보고된다.¹⁴ 다양한 수면장애 중 과도한 주간졸림은 21-76%에서 보고되며, 발생률은 연간 6%이다.¹⁵ 과도한 주간졸림은 추적 관찰 기간이 길어질수록 증가하는데, baseline에서 4%였다가 8년간 추적 시 41%까지 증가하였다는 보고가 있다.¹⁶ PD 환자에서 갑작스럽게 잠에 빠져드는 sleep attack도 중요 수면장애 증상 중 하나인데, 이는 PD 자체에 의한 영향뿐만 아니라 치료제인 도파민효현제(dopamine agonist)의 영향에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. Sleep attack은 약 1-14%에서 발생한다.¹⁷ 이외에도 렘수면행동장애, 하지불안증후군도 흔히 동반된다. OSA가 PD에서 더 잘 동반되는지는 아직 controversial하다.¹⁸

PD에서 주간졸림은 다양한 원인으로 설명된다. 상당수의 환자에서는 narcolepsy-like phenotype이 관찰된다는 보고가 있으며, 이는 PD pathology에 의한 neurodegeneration으로 hypocretin deficiency가 발생해 나타난다고 설명한다.¹⁹ 또한 locus coeruleus, raphe median nucleus, ventral periaqueductal gray matter, tuberomammillary nucleus, lateral hypothalamus, basal forebrain과 같은 arousal system의 neurodegeneration도 sleep-waking rhythm의 dysregulation을 초래할 수 있다.¹⁷

3. 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophies, DM)

근긴장성 이영양증은 1형(DM1)과 2형(DM2)에서 모두 과도한 주간졸림을 흔히 호소한다. DM1 환자의 약 87.9%, DM2 환자의 약 77%에서 과도한 주간졸림을 호소하였다.²⁰ 근긴장성 이영양증 환자에서 졸림의 메커니즘은 확실히 밝혀져 있지는 않으나 아래와 같이 다양한 요인으로 설명한다. 우선 sleep-disordered breathing(SDB)이 흔한 것으로 알려져 있다. Hypoventilation과 obstructive/central sleep apneas가 흔히 동반된다. 이는 호흡근의 위약과 환기 조절 중추의 이상 두 가지가 함께 작용하여 나타나는 것으로 본다.²⁰ 그러나 이러한 SDB와 과도한 주간졸림이 직접적으로 관련성을 보인다는 결과는 보고된 바 없다. 렘수면의 장애가 DM1 환자에서 흔히 보고되며, DM1 환자에서 narcolepsy-like phenotype이 관찰된다는 보고가 있다.²¹

결론

임상적 관점에서는 다양한 신경계 질환에서 다수의 빈도로 과도한 주간졸림이 관찰된다는 점은 주목할 만하다. 그

기전을 어떻게 설명하든 간에 과도한 주간졸림이 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 미치며, 치료의 순응도에도 영향을 미칠 수 있다는 점을 기억해야겠다. 또한 동반된 다른 수면 질환의 존재, 정신과적 질환의 동반 여부에 관심을 갖고 이를 적극적으로 스크리닝하려는 노력을 기울여 조절 가능한 요인이 있는지를 확인하고 적극적으로 환자의 과도한 주간 졸림을 개선하고자 해야 할 것이다.

References

1. Maestri M, Romigi A, Schirru A, Fabbrini M, Gori S, Bonuccelli U, et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2019.
2. Maestri M, Giorgi FS, Pizzanelli C, Fabbrini M, Di Coscio E, Carnicelli L, et al. Daytime sleepiness in de novo untreated patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013; 29(2):344-8.
3. Gigli GL, Placidi F, Diomedì M, Maschio M, Silvestri G, Scalise A, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia* 1997;38(6):696-701.
4. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia* 2004;45(4):333-7.
5. Sudbrack-Oliveira P, Lima Najar L, Foldvary-Schaefer N, da Mota Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep medicine* 2019;53:22-7.
6. Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice. Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. *Epilepsia* 1986;27(4):323-30.
7. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014;55(1):26-37.
8. Sivathamboo S, Farrand S, Chen Z, White EJ, Pattichis AA, Hollis C, et al. Sleep-disordered breathing among patients admitted for inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2019;92(3):e194-e204.
9. Vitiello MV, Bliwise DL, Prinz PN. Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 1992;42(7 Suppl 6):83-93; discussion -4.
10. Liguori C. Orexin and Alzheimer's Disease. Current topics in behavioral neurosciences. 2017;33:305-22.
11. Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Ensrud KE, et al. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Annals of neurology* 2011;70(5):722-32.
12. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology* 2013;70(5):587-93.
13. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2015;84(19):1964-71.
14. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24(11):1641-9.
15. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Frontiers in neurology* 2017;8:42.
16. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006;67(5): 853-8.
17. De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nature clinical practice Neurology* 2008;4(5):254-66.
18. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep medicine* 2010;11(3):247-52.
19. Bliwise DL, Trotti LM, Juncos JJ, Factor SA, Freeman A, Rye DB. Daytime REM sleep in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19(1):101-3.
20. Romigi A, Franco V, Placidi F, Liguori C, Rastelli E, Vitriani G, et al. Comparative Sleep Disturbances in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *Current neurology and neuroscience reports* 2018;18(12):102.
21. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep medicine reviews* 2012;16(6):539-45.