

한국인 기면병 환자의 Human Leukocyte Antigen(HLA) DQB1*0602 발현 빈도

Expression of Human Leukocyte Antigen DQB1*0602 in
Korean Patients with Narcolepsy홍승철¹ · 우영섭¹ · 박수아¹ · 정종현¹ · 한진희¹ · 김 린² · 이성필¹Seung-Chul Hong,¹ Young-Sub Woo,¹ Soo-A Park,¹ Jong-Hyun Jeong,¹
Jin-Hee Han,¹ Leen Kim,² Sung-Pil Lee¹

■ ABSTRACT

Introduction: Narcolepsy, a sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy, is known to be closely associated with the human leukocyte antigen (HLA) DQB1*0602. Several studies have suggested that HLA-DQB1*0602 is strongly linked with narcolepsy-cataplexy. However, no studies have yet been made on whether HLA DQB1*0602 is associated with Korean patients with narcolepsy. This study was designed to investigate the frequency of HLA-DQB1*0602 of Korean patients with narcolepsy.

Methods: Twenty patients were selected (mean age : 28.2±3.0, 11 men and 9 women). The patients were confirmed to have narcolepsy by the overnight polysomnography and multiple sleep latency test (MSLT) in addition to their clinical history and symptoms at St. Vincent's Hospital and Korea University Hospital Sleep Disorders Clinic. Any subjects co-morbid with other hypersomnic sleep disorders such as sleep apnea or periodic limb movements during sleep were excluded. Clinical data was collected through a semi-structured interview for narcoleptic patients. All patients and 21 control did HLA typing for the presence of DQB1*0602.

Results Obtained were as Follows:

- 1) Mean sleep latency was 2.4 (±2.0 minutes) and mean frequency of sleep-onset REM period was 3.0 (±1.6) by MSLT.
- 2) Characteristic symptoms of narcolepsy investigated were as follows: excessive daytime sleepiness (100%), cataplexy (100%), sleep paralysis (60%), hypnagogic hallucination (70%) and disrupted nocturnal sleep (75%).
- 3) Strong emotional expression such as laughing (80%) and joking (70%) triggered cataplexy which affects the knee and leg region (80%) and jaw region (30%).
- 4) HLA-DR2 was found in 90% of patients and 35% in controls.

The frequency of HLA-DQB1*0602 in patients and controls was 90%, and 24%, respectively.

Conclusions: These results, which exhibit high HLA-DQB1*0602 expression in Korean patients with narcolepsy, suggest that HLA-DQB1*0602 could be a strong genetic marker in narcolepsy. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2001 ; 8(2) : 107-112

Key words: Narcolepsy · Cataplexy · HLA-DQB1*0602 · Korean.

서 론

기면병은 과도한 주간 졸림증 및 탈력발작(cataplexy)과 같

¹가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, the Catholic University, College of Medicine, Seoul, Korea

²고려대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University, Seoul, Korea

Corresponding author: Sung Pil Lee, Department of Neuropsychiatry, St. Vincent's Hospital Catholic University Medical College, 93-6 Chi-Dong, Paldal-Ku, Suwon 442-060, Korea

Tel: 031) 249-7150, Fax: 031) 248-6758

E-mail: splee@vincent.cuk.ac.kr

은 급속안구운동(rapid eye movement, 이하 REM)수면의 비정상적인 변화에 의한 증상을 특징으로 하는 수면질환이다(1,2). 기면병의 유병율은 0.02~0.18%정도로 보고되고 있고(3,4), 아직까지 그 원인은 밝혀지지 않았으나 환경적 요인과 유전적 요인 등이 거론되어 왔으며, 일반적으로 단가아민성 암페타민과 유사한 흥분제(monoaminergic amphetamine-like stimulants) 및 항우울제로 치료한다. 1983년 일본에서 Honda에 의하여 처음으로 기면병과 사람 백혈구 항원(human leukocyte antigen, 이하 HLA) DR2 및 DQ1의 연관성에 대하여 보고된 이래(5), HLA에 대한 연구가 활발히 진

행되어왔다. 현재까지 시행된 모든 DNA 서열연구(6), 가족연구(4) 및 다인종 연합연구(7,8,9)들에 의하면 DQB1*0602가 기면병에서 이미 확인된 HLA-DR2 아형이나, 아직까지 확인되지 않은 어떤 유전자보다도 인종에 상관없이 확실한 이환 요인으로 밝혀졌다.

기면병의 5대 증상인 과도한 주간 졸림증, 탈력발작, 수면마비, 입면환각 및 야간수면장애 중 탈력발작은 기면병의 가장 특징적인 증상으로 국제수면장애 분류(The International Classification of Sleep Disorders, revised edition, American Sleep Disorders Association, 1992) (10)에 따른 기면병의 진단에 있어서 필수 증상이다. 탈력발작은 신체 여러 부위의 근 긴장이 불수의적으로 갑작스럽게 저하되는 증상으로서, 흔히 웃음이나 분노감 등의 감정변화에 의하여 촉발된다. 탈력발작은 DQB1*0602와 관련성이 높으며(7,9,11), 탈력발작이 임상적으로 전형적이거나 심한 경우에는 DQB1*0602의 빈도가 더 높다는 연구보고가 있었다(8,11).

기면병이 개인에게 미치는 심각한 영향에도 불구하고 아직 국내에서는 진단과 측정의 어려움 때문에 많은 기면병 환자들이 정확한 진단과 적절한 치료를 받지 못하는 실정이다. 또한 현재까지 국내에서 HLA-DR2 양성 반응을 보인 기면병에 대한 산발적인 증례보고는 있었으나 기면병의 유전적 연구가 활발하게 이루어지지 않은 상태이다. 이에 저자는 이 연구에서 야간 수면다원검사(polysomnography) 및 입면잠복기 반복 검사(multiple sleep latency test)를 통하여 진단된 기면병 환자와 정상 대조군을 대상으로 HLA-DQB1*0602와 HLA-DR2의 빈도를 조사하여 한국인 기면병 환자의 유전적 특성을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

1999년 10월 1일부터 2001년 6월 30일까지 수면 발작이나 과도한 주간 졸림증을 주소로 가톨릭대학교 성빈센트 병원 수면 클리닉과 고려대학교 안암 병원 수면클리닉에서 진료를 받은 환자 중 국제수면장애분류 진단기준에 의하여 기면병으로 진단된 20명을 환자군으로 선정하였다. 이들은 야간 수면다원검사와 입면잠복기 반복 검사를 시행하여 입면잠복기 반복 검사에서 최소 2회 이상 수면시작 REM기(sleep onset REM periods)가 발생하였으며, 입면잠복기의 평균값이 5분 이하였고, 야간 수면다원검사상 과도한 주간졸림증의 원인이 될 수 있는 수면무호흡증이나 주기적 사지운동증 등의 다른 수면질환이 없었다. 환자군중 1명은 협조가 되지 않아 야간 수면다원검사와 입면잠복기 반복 검사를 시행하지 못하였으나

임상적으로 진단되어 임상양태의 자료는 연구에 포함시켰다. 정상 대조군은 신체질환이나 정신질환이 없으며 수면장애가 없는 지원자 21명으로 하였다. 모든 연구대상자들에게 연구의 내용과 방법들을 본인 및 보호자에게 설명한 후 서면동의를 받았다

2. 연구방법

1) 임상증상의 평가

기면병의 제반 임상증상은 각 환자별로 수면의학 과정을 수료한 정신과 전문의가 시행한 구조화된 면담(12)과 수면설문지를 통하여 수집하였다. 구조화된 면담을 이용하여 주간 졸림, 탈력발작, 수면마비와 입면환각에 대한 발현빈도 및 탈력발작이 일어나는 부위에 대하여 조사하였다. 수면설문지로는 탈력발작의 유발요인, 발생부위, 지속시간, 빈도 및 탈력발작과 관련된 임상양상 등의 정보를 포함하며, 총 146문항으로 구성된 스탠포드대학 기면병 연구소의 수면 목록(Stanford Center for Narcolepsy Sleep Inventory)을 이용하였다.

2) 수면평가

기면병의 확진을 위하여 검사 전 2주 동안 모든 약물의 복용을 중단한 후 야간수면다원검사와 입면잠복기 반복 검사를 1회 실시하였다. 야간수면다원검사는 오후 9시부터 다음날 오전 9시 사이에 환자의 평상시 수면 시간에 맞추어 8시간을 기록하였다. 수면다원검사시에는 뇌파, 안구운동, 하지 및 턱의 근전도, 비강 및 구강의 공기흐름, 흉부운동, 복부운동, 심전도와 함께 혈중산소포화도를 기록하였다.

야간수면다원검사에 이어 시행된 주간 입면잠복기 반복 검사는 2시간 간격으로 오전 10시, 12시, 오후 2시, 오후 4시 그리고 오후 6시에 각각 20분씩 총 5회에 걸쳐 낮잠 검사(nap test)를 반복 시행하였다. 각각의 낮잠 검사에서 수면이 발생하지 않은 경우는 20분간, 수면이 발생한 경우는 그 후 15분간 검사를 지속시켰다. 낮잠 검사 과정에서 앞선 4회의 검사 중 2회 이상의 수면시작 REM기가 나타난 경우에는 5번째 검사를 생략하였고, 검사당일에는 수면 각성에 영향을 미칠 수 있는 카페인 함유 음료의 음용을 금지하였다. 환자에게 검사와 검사 사이 시간에 수면을 취하지 않도록 검사 전에 미리 지시하였으며 수면검사기사가 그 수행여부를 관찰하여 검사간 각성 상태를 유지하도록 하였다.

3) Human leukocyte antigen typing

HLA-DQB1*0602 및 HLA-DR2 typing은 Innotype reverse dot blot kit (Robbins Scientific, Sunnyvale, CA,

USA)를 이용하여 사용지침서에 따라 시행하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSSWIN(version 8.0 program)을 사용하였다. 임상양상, 탈력발작 유발요인 및 탈력발작 발생부위 등에 대해서는 백분율로 표시하였고, 인구학적 특성, 수면다원화검사 및 입면잠복기반복검사의 결과는 평균값±표준편차로 표시하였다. 환자군과 대조군의 신체비만지수(body mass index, 이하 BMI)는 키와 몸무게로 계산하여 unpaired t-test로 비교분석하였다. 환자군과 대조군 사이의 HLA-DQB1*0602 및 HLA-DR2의 빈도 차이를 Chi-square test로 비교하였다. 통계 유의 수준은 5% 미만으로 하였다.

결 과

1. 기면병환자의 연령, 성별 및 증상

기면병 환자군 20명 가운데 남자가 11명, 여자는 9명이었으며 연령분포는 8~55세(평균±연령 28.2±13.0세)이었다. 정상 대조군은 남자가 9명, 여자가 12명으로 연령분포는 21~39세(평균±연령 28.6±4.4세)였다. 환자군과 정상 대조군은 연령분포, 성비의 차이가 없었다. 기면병 환자군의 평균 신체비만 지수는 23.9±3.5로 대조군의 신체비만 지수 22.2±

Table 1. Demographic data of the narcoleptic patients

Subject No.	Age (yr.)	Sex	BMI	Duration of illness (yr.)
1	19	F	21.0	2
2	18	F	20.8	5
3	23	F	18.5	5
4	21	F	21.8	7
5	42	M	27.8	6
6	26	M	24.6	9
7	55	M	23.5	6
8	30	M	22.8	15
9	48	M	26.3	21
10	40	M	24.8	7
11	21	F	24.2	5
12	48	M	27.7	22
13	30	M	27.7	14
14	19	M	26.6	8
15	10	M	18.1	1
16	18	F	22.3	5
17	36	F	21.3	26
18	8	M	20.4	0.7
19	22	F	30.4	12
20	29	F	28.3	16
Mean(SD)	28.2(13.0)		23.9(3.4)	9.6(7.2)
Range(Yr.)	8-55		18.1-30.4	0.7-26

SD : standard deviation

Table 2. Clinical features of the narcoleptic patients

Subject No.	Clinical symptoms					Triggers			Involved regions		
	EDS	CP	SP	HH	DNS	Joking	Laughing	Anger	Knee & Leg	Jaw	Others
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
3	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
4	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+
7	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
9	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
10	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
12	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
13	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
14	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-
15	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
16	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
18	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+
19	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
20	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Prevalence (%)	20/20 (100)	20/20 (100)	12/20 (60)	14/20 (70)	15/20 (75)	14/20 (70)	16/20 (80)	6/20 (30)	19/20 (95)	6/20 (30)	18/20 (90)

EDS : excessive daytime sleepiness, CP : cataplexy, SP : sleep paralysis, HH : hypnagogic hallucination, DNS : disrupted nocturnal sleep

Table 3. Various parameters of nocturnal polysomnography and multiple sleep latency test of narcoleptic patients

No	Nocturnal polysomnography (n=18)											MSLT (n=19)	
	Sleep stage											SL (min)	No of SOREMP
	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	TWT (%)	SEI (%)	Stage 1 (%)	Stage 2 (%)	Stage 3 & 4 (%)	TREM (%)	REML (min)	SL (min)		
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.5	3.0
2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3	471.0	388.0	373.5	3.7	79.0	14.9	35.8	15.3	30.2	53.0	77.5	1.9	3.0
4	99.5	98.0	90.0	8.2	90.0	39.8	14.8	6.6	30.6	2.5	1.5	2.3	4.0
5	708.0	707.5	672.9	4.5	95.0	59.3	14.7	1.7	19.5	0.0	0.5	0.2	5.0
6	492.0	491.0	486.6	0.9	99.0	27.1	43.1	16.2	12.7	167.2	1.0	0.4	5.0
7	502.0	497.1	467.4	6.9	93.0	46.2	25.3	9.4	13.2	177.9	3.5	0.6	5.0
8	455.0	442.7	366.3	19.9	80.0	21.1	36.4	13.1	12.1	3.0	5.9	4.7	2.0
9	466.0	460.6	451.2	2.7	97.0	37.0	43.7	0.4	16.9	0.0	4.9	1.1	5.0
10	475.0	461.0	406.5	13.5	86.0	29.3	42.7	7.4	8.7	181.5	7.5	1.4	3.0
11	479.5	477.5	429.5	10.1	90.0	32.4	28.9	13.0	15.7	53.0	2.0	0.9	4.0
12	429.0	424.6	401.9	5.7	94.0	24.4	53.3	3.0	13.9	8.9	3.9	0.9	2.0
13	522.0	517.1	492.4	5.4	94.0	41.9	28.9	11.8	12.5	10.9	4.4	4.6	0.0
14	573.0	567.0	498.87	12.8	87.0	21.6	34.3	15.3	16.9	122.7	4.0	0.2	4.0
15	446.0	431.0	332.9	22.9	75.0	17.9	19.8	33.9	5.6	376.0	10.0	3.0	3.0
16	407.0	401.0	393.0	2.0	97.0	6.6	71.1	10.9	9.5	8.0	4.5	3.9	1.0
17	402.5	375.5	369.0	1.7	92.0	6.3	63.2	13.2	15.6	145.0	12.0	3.3	3.0
18	414.5	385.0	372.0	3.4	90.0	2.3	50.9	31.8	11.6	216.0	14.5	5.5	0.0
19	392.0	384.0	315.0	18.0	80.0	15.2	31.0	11.6	24.2	2.0	5.0	7.0	1.0
20	436.5	433.0	425.0	1.8	97.0	20.3	31.1	12.6	34.2	3.5	2.0	0.5	4.0
M	453.9	441.2	408.0	8.0	89.7	25.7	37.2	12.6	16.9	85.1	14.9	2.4	3.0
SD	115.2	117.2	113.6	6.8	7.1	15.0	15.45	8.7	8.0	106.4	28.4	2.0	1.6

MSLT : multiple sleep latency test, TIB : time in bed, SPT : sleep period time, TST : total sleep time, SEI : sleep efficiency index, TREM : total REM sleep, REML : REM sleep latency, SL : sleep latency, SOREMPs : sleep onset REM periods, NA : not applicable, M : mean, SD : standard deviation

3.0과 차이가 없었다(p<0.05) (표 1).

환자군 20명 모두에서 기면병의 주요 증상인 과도한 주간 졸림과 탈력발작을 나타냈고, 수면마비, 입면각 및 야간수면장에는 각각 12명(60.0%), 14명(70.0%) 및 15명(75.0%)에서 관찰되었다. 가장 빈번한 탈력발작의 발생부위는 무릎과 다리부위(95.0%)였으며 턱부위는 30%로 나타났다. 가장 빈번한 탈력발작의 유발요인은 웃을 때(80.0%)와 농담할 때(70.0%)였고, 화가 났을 때는 30.0%로 나타났다(표 2).

2. 야간수면다원화 검사 및 입면잠복기 반복검사

야간수면다원화 검사를 받은 18명의 환자들에서 특징적으로 관찰된 소견들은 수면효율의 감소, 1단계 비 REM수면(Non-REM sleep) 증가, 입면후 각성 분율의 증가 및 REM수면(REM sleep) 잠복기 감소 등이었다. 18명의 환자중 9명(50%)에서 수면시작REM기가 나타났다. 입면잠복기반복검사에서는 입면잠복기의 평균값은 각각 2.4 ± 2.0 분이었으며, 수면시작 REM기의 발생 평균 회수는 3.0 ± 1.6 회로 나타났다(표 3).

Table 4. HLA-DQB1*0602 and DR2 expression of the narcoleptic patients and normal controls

	DR2*	DQB1*0602*
Patients	18 (90%)	18 (90%)
Controls	7 (35%)	5 (25%)

* : p<0.05

3. HLA typing

환자군 20명중 18명(90%)이 HLA-DR2 및 DQB1*0602 양성이고, 정상 대조군 21명중 각각 7명(33.3%)과 5명(23.8%)이 DR2와 DQB1*0602에서 양성으로 나타났다(표 4). 2명의 기면병 환자는 DR2와 DQB1*0602의 동형접합체(homozygote)였으며, 대조군에서는 DR2와 DQB1*0602의 동형접합체는 없었다. DR2와 DQB1*0602 음성인 2명의 기면병 환자는 농담할 때, 웃을 때 또는 화날 때의 감정적인 자극에 의하여 탈력발작이 유발되지 않는 등 비전형적인 탈력발작의 양상을 보였다. DRB1*1501-DQB1*0602의 빈도는 정상대조군에서는 23.8%였으며, 환자군에서는 9.5%이었다. DQB1*0601은 대조군의 5명에서 양성으로 나타났고,

환자군에서는 나타나지 않았다.

고 찰

Honda 등(1983b)이 기면병과 HLA DR2의 관련성을 처음으로 보고한 후, 유럽과 북미 지역에서도 탈력발작을 동반한 기면병 환자의 90~100%에서 HLA DR2 아형을 갖고 있음이 확인되었다(13,14,15). HLA와 관련된 많은 질환들이 자가 면역질환으로 알려져 있어, 이러한 발견은 기면병이 중추신경계 내 자가면역계의 손상으로부터 기인한다는 가설을 도출하였지만, 이를 증명하지는 못하였다(16,17,18). 이러한 관찰을 통하여 HLA DR2는 단지 기면병의 한 표지일 뿐이라는 가설을 이끌었으며, HLA DR부위에서 새롭고 단일한 표지를 발견한 이후 DR에 인접한 HLA유전자에 대한 연구들도 진행되었다. HLA 연구는 항체에 기초한 혈청학적 기술로부터 시작하여 DNA 수준의 분자 형별(molecular typing) 기술까지 발전되었다. DR2는 혈청학적 형별법을 이용하여 DR15와 DR16으로 분리되었으며, DNA수준에서 DR15 아형은 DRB1*1501부터 DRB1*1506까지 확인되었다(19). 백인과 일본인 기면병 환자들에서는 DRB1*1501이 발견된 반면, 상당수의 아프리카계 미국인 환자들은 DR2 음성이며, DR2 양성인 아프리카계 미국인 환자들의 대부분에서는 DRB1*1506이 발견되어 인종간의 차이를 보여주었다(20,7). 한편 초기 혈청학적 연구에서 모든 기면병 환자에서 발견된 DQ항원은 DQ5와 DQ6로 분리되며, 분자 수준에서는 다양한 형태의 DQA1과 DQB1 유전자로 encoding되어있다. DQB1 수준에서 DQ6의 분자 아형은 DQB1*0601부터 DQB1*0602까지 확인되었고, 이중 DQB1*0602는 여러 인종에 대한 연구를 통하여 기면병의 가장 좋은 지표로 알려졌다. 특히 DR2 음성이며 DQB1*0602 양성인 아프리카계 미국인 기면병 환자에 있어서 DQB1*0602는 더욱 중요한 의미를 갖는다(20,7,21).

본 연구의 HLA typing 결과에서 기면병 환자군은 매우 높은 빈도의 HLA-DR2와 HLA-DQB1*0602의 양성을 보였다. 이는 여러 인종들을 대상으로 한 여러 연구 결과와도 일치하여 HLA-DQB1*0602가 인종을 초월한 매우 유용한 지표가 될 수 있음을 시사한다. 한국인 정상 대조군의 면역유전 프로파일(immunogenetic profile)중 DRB1*1501-DQB1*0602의 빈도는 23.8%로 나타나 약 25%를 보인 백인과 유사하였다.

탈력발작은 신체 여러 부위의 근 긴장이 불수의적으로 갑작스럽게 저하되는 증상으로서, 흔히 웃음이나 분노감 등의 감정변화에 의하여 촉발된다. 넓은 의미의 기면병은 탈력발작의 증상이 없어도, 주간 졸리움과 입면잠복기 반복검사서

수면시작 REM기가 2회 이상 나타날 경우 수면마비, 입면환각 등의 유무에 따라 진단이 가능하다. 반면, 좁은 의미의 기면병은 탈력발작의 발현이 필수적인데, 탈력발작을 동반하는 기면병이 원인적으로 동일한 질병단위로 인정되고 있으며, 특히 HLA-DQB1*0602 유전자가 양성일 경우 원인적인 동일성이 더욱 높다고 한다(9,20). 본 연구에서는 20명의 환자군 모두 탈력발작이 관찰되어, 약 70% 정도의 유병률을 보고하는 국내외의 다른 연구들(22,23)에 비하여 매우 높은 유병률을 보였는데, 이는 본 연구의 대상들이 보다 동일한 집단이라는 것을 보여준다고 할 수 있겠다.

본 연구는 이전의 백인, 일본인등 여러 인종에서 시행된 연구결과들과 큰 차이가 없었으나 한국인 기면병 환자의 HLA-DQB1*0602에 대한 최초의 연구라는 의의를 가지며, 이후 기면병의 유전관련 소인들을 이해하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 본 연구는 기면병 환자와 정상 대조군에서 사람 백혈구 항원(human leukocyte antigen, 이하 HLA) DQB1*0602와 DR2의 발현 빈도를 조사하여 한국인 기면병 환자의 표지자로서의 가능성을 확인하고자 하였으며, 동시에 기면병 환자에서 나타나는 증상의 특성을 조사하였다.

방 법 : 야간수면 다원검사 및 입면잠복기 반복검사서 입면잠복기의 평균값이 5분 이하이며, 최소 2회 이상의 수면시작 REM기(sleep onset REM periods)가 발생한 기면병 환자 20명(남자 11명, 여자 9명, 연령분포 8~55세, 평균연령 28.2±13.0세)과 정상 대조군 21명(남자 9명, 여자 12명, 연령분포 21~39세, 평균연령 28.6±4.4세)을 대상으로 하여 HLA typing을 시행하였다. 기면병의 제반 임상증상은 면담과 수면설문지를 통하여 수집하였다.

결 과 :

1) 기면병 환자군의 입면잠복기 반복 검사 결과 입면잠복기의 평균값은 2.4±2.0분이었으며, Sleep onset REM periods의 발생 평균 회수는 3.0±1.6회로 나타났다.

2) 기면병 환자군 모두에서 기면병의 주요 증상인 과도한 주간 졸리움 및 탈력발작을 나타냈고, 수면마비, 입면환각 및 야간수면장애는 각각 12명(60.0%), 14명(70.0%) 및 15명(75.0%)에서 발생하였다.

3) 탈력발작은 주로 감정적인 자극에 의하여 유발되어, 웃을때(80%, n=16)와 농담할 때(70%, n=14)에 가장 흔하게 유발되었으며, 탈력발작 발생부위의 빈도는 무릎과 다리 부분이 95%(n=19)이었으며, 턱부위는 30%(n=6)로 나타

났다.

4) HLA-DQB1*0602는 환자군 20명중 18명(90.0%), 정상 대조군 21명중 5명(23.8%)에서 양성으로 나타났으며, HLA-DR2는 환자군 중 18명(90%), 정상 대조군 중 7명(35%)에서 양성으로 나타났다.

결론 : 이상의 결과에서 한국인 기면병 환자에서 HLA-DQB1*0602 양성률이 높은 빈도로 나타났으며, 여러 인종들을 대상으로 한 여러 연구 결과와도 일치하여 HLA-DQB1*0602가 인종을 초월한 매우 유용한 표지자가 될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 기면병 · 탈력발작 · HLA-DQB1*0602 · 한국인.

REFERENCES

1. Aldrich MS, Narcolepsy. *N Eng J Med* 1990;323:389-394
2. Bassetti C, Aldrich M. Narcolepsy. *Neurol Clin*. 1996;14(3):545-571
3. Honda Y. Consensus of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teenagers in Fujisawa City. *Sleep Res* 1979;12:254
4. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:S16-S22
5. Honda Y, Asake A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983b;12:254
6. Ellis M, Hetsimer AH, Ruddy DA, et al. HLA class II halotype and sequence analysis support a role of DQ in narcolepsy. *Immunogenetics* 1997;46:410-417
7. Mignot E, Kimura A, Lattermann A, Lin X, Yasunaga S, Mueller-Eckhardt G, Rattazzi C, Lin L, Guilleminault C, Grumet FC, Mayer G, Dement WC, Underhill P. Extensive HLA class II studies in 58 non DRB1*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens* 1997a;49:329-341
8. Mignot E, Hayduk R, Grumet FC, Black J, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997b;20(11):1012-1020
9. Pelin Z, Guilleminault C, Reish N, Grumet FC, Mignot E. HLA-DQB1*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. *Tissue Antigens* 1998; 51:96-100
10. American Sleep Disorders Association (ASDA). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997. p.38-43
11. Hong SC, Hayduk R, Lim J, Mignot E. Clinical and polysomnographic features in DQB1*0602 positive and negative narcolepsy patients: results from the modafinil clinical trial. *Sleep* 2000;23:1-7
12. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraeme HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87
13. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984;24:316-319
14. Mueller-Eckardt G, Meier-Ewert K, Schendel D, Reinecker F, Multhoff G, Mueller-Eckardt C. HLA and narcolepsy in a German population. *Tissue Antigens* 1986;28:163-169
15. Poirier G, Monplaisir J, Décary F, Monmége D, Lebrun A. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnolence. *Sleep* 1986;9(1):153-158
16. Carlander B, Eliaou JF, Billiard M. Autoimmune hypothesis in narcolepsy. *Neurophysiol Clin* 1993;23(1):15-22
17. Mignot E, Tafti M, Dement WC, Grumet FC. Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol* 1995;5(1):23-37
18. Hinze-Selch D, Wetter TC, Zhang Y, Lu HC, Albert ED, Mullington J, Wekerle H, Holsboer F, Pollmacher T. In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology* 1998;50(4):1149-1152
19. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. 1998 *Tissue Antigens* 1999;53:407-446
20. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in caucasian and black Americans. *Sleep* 1994;17(8):S60-67
21. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA class II studies in 509 narcoleptic patients. *Sleep Res* 1997c; 26:433
22. Rosenthal L, Merlotti L, Young DK, Zorick FJ, Wittig RM, Roehrs TA. Subjective and polysomnographic characteristics of patients diagnosed with narcolepsy. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12:191-197
23. 박두흠, 손창호, 정도연. 기면병의 야간 수면분절 및 임상적 의미. *수면-정신생리* 1996;3(1):47-55