

수면과 알츠하이머 치매의 관계

Relationship Between Sleep and Alzheimer's Dementia

이경환¹ · 김호찬²

Kyoung Hwan Lee,¹ Ho Chan Kim²

■ ABSTRACT

Sleep is associated with Alzheimer's dementia. Many previous researches have shown that inadequate sleep is one of the risk factors that predict Alzheimer's dementia. The causal mechanism of this association is not clear. Slow wave sleep and REM sleep are critical stages in memory consolidation, and by sequential hypothesis both stages are important. Deposition of amyloid beta and tau, the main pathology of Alzheimer's dementia, are also associated with sleep. This review provides the association of sleep and Alzheimer's dementia, and future research is necessary to examine the specific mechanism of this association between sleep and Alzheimer's dementia, which may lead to an early intervention in sleep. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2022 ; 29(1) : 1-3**

Keywords: Alzheimer; Amyloid beta; Dementia; Sleep; Tau.

서 론

국제 연합(United Nation)은 65세 인구의 비율이 7% 이상이면 고령화사회, 14% 이상이면 고령사회, 20% 이상이면 초고령 사회로 분류하는데, 우리나라에서는 2019년에 14.9%에 도달하여 고령사회로 진입했고, 2025년에는 20%가 되고, 2067년에는 46.5%를 차지할 것으로 예상되고 있다. OECD 국가 중에서 가장 빠른 고령화 속도를 보이고 있으며, 이에 따라 노년기의 대표적인 질환인 인지기능 장애가 점차 중요한 문제로 대두되고 있다.

알츠하이머병은 노인에서의 인지기능 장애를 보이는 대표적인 질환으로 2019년 중앙치매센터 자료에 의하면 우리나라 65세 이상의 노인의 평균 치매 유병률은 10.3%이며, 그 중 알츠하이머 치매가 74.9%를 차지하고 있을 정도로 대

부분을 차지하고 있으며, 의료비, 장기요양비용 등을 포함한 관리비용이 1인당 연간 2095만원으로 추정될 정도로 심각한 상황이다.

알츠하이머 치매는 기억 자체의 문제가 아니라 단기 기억을 장기 기억으로 강화(consolidation)하는 과정에서의 문제로 생각되고 있고(Morris 1986), 주된 병리로는 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 축적으로 알려져 있으며, 이러한 단백질의 생성 촉진과 분해 지연은 치매 발병의 중요한 원인이 될 수 있다.

노인에서는 수면의 질이 좋을수록 노인의 신체 건강과 인지능력에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Driscoll 등 2008). 수면은 뇌의 기능을 복원 시켜주는 기능을 하게 되어 인지기능에 결정적인 역할을 하게 되고, 만성적인 수면 박탈은 집행 기능과 작업 기억의 기능을 떨어지게 하고(Durmer과 Dinges 2005), 분절된 수면도 인지기능의 저하와 관련이 있다(Lim 등 2012).

그러나 노인의 수면의 질은 나이가 들면서 나빠지고(Hoch 등 1994), 수면의 질이 좋지 못한 노인은 인지 기능 저하, 집중력 저하, 일상 생활의 기능 감소 등의 증상을 보이게 된다(Kamel과 Gammack 2006).

본 종설에서는 기존 문헌의 고찰을 통하여 노인에서의 수면과 인지기능과의 연관성을 알아보고, 수면이 인지기능에 미치는 영향을 생물학적인 근거를 중심으로 살펴보려 한다.

Received: June 3, 2022 / **Revised:** June 15, 2022

Accepted: June 16, 2022

¹김원목기념 봉생병원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

²고신대학교 복음병원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Gosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

Corresponding author: Ho Chan Kim, Department of Psychiatry, Gosin University Gospel Hospital, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: 051) 990-5070, Fax: 051) 990-3005

E-mail: fjdz@naver.com

본 론

1. 수면 단계에 따른 기억 강화

인간에서 서파 수면(slow wave sleep)과 REM 수면은 각 수면 초기와 후기에 주로 나타나게 된다. 서파 수면에서 서술 기억(declarative memory)의 강화가 이루어지고, REM 수면에서 비서술 기억(non-declarative memory)의 강화가 이루어진다(Plihal과 Born 1997). 이는 'dual-process hypothesis와 일치하는 것으로 서파 수면이 서술 기억과 해마 의존 기억(hippocampus dependent memory)을 활성화하고, REM 수면이 비서술 기억과 해마 비의존 기억을 활성화한다는 것이다(Maquet 2001).

반면에 다른 연구에 따르면 서파 수면이 비서술 기억을 개선시킬 수 있고, REM 수면이 서술 기억을 개선시킬 수 있는 연구 결과들도 있다(Fogel 등 2007). 이러한 상반된 결과들은 수면이 하나의 기억에만 영향을 미치는 것이 아니라, 서파 수면과 REM 수면이 서술 기억과 비서술 기억 모두를 자극할 수 있다는 순차적 가설(sequential hypothesis)을 뒷받침하는 것이라고 할 수 있고, 서파 수면과 REM 수면이 모두 성공적으로 이루어졌을 때 기억의 강화가 이루어질 수 있다는 것을 보여준다(Giuditta 등 1995).

서파 수면과 REM 수면은 기억 강화에 상호보완적인 기능을 수행하게 된다. 서파 수면 동안 새롭게 저장된 기억은 이미 저장 되어 있는 장기 기억과 재구조화와 통합이 되고, REM 수면 동안 시냅스의 기억 강화가 이루어지게 되고, 재구조화된다. 따라서 서파 수면과 REM 수면이 순차적으로 이루어짐에 따라 기억의 강화가 일어나게 된다(Diekelmann과 Born 2010).

2. 수면과 아밀로이드 베타

아밀로이드 베타의 축적은 알츠하이머 병의 병리적 원인 중에 하나이다. 보통 아밀로이드 베타는 용해성이 있는 비독성 형태로 존재한다. 이 단백질의 구조가 변하게 되면 비용해성으로 변하여 응집하여 저중합체(oligomer)와 아밀로이드반(amyloid plaque)으로 축적되게 된다. 또한 만성적으로 아밀로이드 베타가 증가하게 되면 이러한 축적은 가속화되게 된다(Ju 등 2014).

수면 박탈은 뇌척수액에서 아밀로이드의 증가를 가져오게 되고 이에 따라 염증 반응, 시냅스의 변화가 일어나 신경퇴행의 과정이 이루어진다. 선행 연구에 의하면, 하루의 수면 박탈 이후 뇌척수액의 아밀로이드 베타가 증가되고, 동물 연구에서 아밀로이드 베타는 낮 시간 동안 증가하였다가 밤 시간에 감소하는 것으로 나타났다. 이는 아밀로이드

베타의 생성보다는 제거와 관련이 있는 것을 보여주며, 뇌의 노폐물을 제거하는 글림프계(glymphatic system)가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Mestre 등 2020). 수면 박탈은 글림프계의 기능을 저하시켜 아밀로이드반의 축적을 가속화시킨다(Musiek과 Holtzman 2016).

3. 수면과 타우 단백질

신경세포가 파괴되면서 세포 내 타우 단백질이 방출되기 때문에 알츠하이머 치매 환자의 뇌척수액에서 타우 단백질이 증가하게 되며, '신경퇴행의 지표'로 여겨진다. 타우의 병태생리는 인산화 과정이 과하게 일어나면서 발생을 하게 되어 인산화된 타우의 양이 병적 상태를 정확히 반영하는 것으로 알려져 있다(Lee 등 2012). 기존의 연구 결과를 보면 쥐 실험에서 만성적인 수면 박탈이 뇌내에서 비용해성 타우 단백질의 비율을 증가시키는 것으로 나타났고(Di 등 2014), 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 축적을 촉진하는 것으로 알려져 있다(Kang 등 2009). 오렉신(orexin-A, hypocretin-1)은 가측 시상하부 뉴런에서 생성되는 신경펩티드로 각성을 증가시키면서 수면-각성 주기를 조절하는 기능을 하는 것으로 알려져 있다(Saper 등 2005). 인간을 대상으로 하는 단면적 연구에서 오렉신과 뇌척수액 내의 아밀로이드 베타, 인산화된 타우 단백질과 총 타우 단백질과의 연관성이 있는 것으로 나타났고(Roh 등 2014), 오렉신이 각성과 수면 분절을 증가시키고, 이로 인해 인산화된 타우 단백질이 축적된다(Osorio 등 2016).

송과체에서 분비되어 일주기 리듬을 조절하는 멜라토닌이 직접적인 항산화 작용과 항염증 작용을 통해 신경보호약제로 작용하여(Srinivasan 등 2011), 타우 단백질의 인산화를 감소시키고, 치매 초기 단계에서 해마에서의 타우 단백질의 과인산화를 줄여주는 것으로 알려져 있다(Luengo 등 2019).

결 론

현재까지 수면과 인지 기능에 관련된 많은 연구들이 발표되고 있다. 수면의 질이 나쁠수록 인지기능에 나쁜 영향을 미친다는 연구 결과는 많다. 그러나 이에 대한 정확한 기전은 아직은 일치된 견해가 없는 실정이다. 수면은 뇌의 기능을 복원시켜주는 중요한 기능을 하고 있으며, 수면의 초기에 주로 나타나는 서파 수면과 후기에 주로 나타나는 REM 수면이 각각 서술 기억과 비서술기억의 강화에 중요한 역할을 하는 것과 동시에 순차 가설에 의하면 상호보완적으로 기억을 강화시켜주는데 기능을 하고 있다. 또한 적절하지 못한 수면이 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 축적을 증가시키

는 것으로 나타났다. 이에 따라 대표적인 노인성 질환인 치매를 비롯한 인지기능 장애를 예방하는 데에 있어 적절히 수면을 취하는 것이 중요하다 할 수 있으며, 향후 이에 관한 대규모의 연구가 절실히 필요하다.

중심 단어 : 수면; 아밀로이드 베타; 알츠하이머; 치매; 타우.

REFERENCES

- Di MA, Joshi YB, Pratico D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging* 2014;35:1813-1820.
- Dickelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature* 2010;11:114-126.
- Driscoll HC, Serody I, Patrick S, Maurer J, Bessasi S, Houck PR, et al. Sleeping well, aging well: a descriptive and cross-sectional study of sleep in "successful agers" 75 and older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:74-82.
- Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25:117-129.
- Fogel SM, Smith CT, Cote KA. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res* 2007;180:48-61.
- Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi GG, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res* 1995;69:157-166.
- Hoch CC, Dew MA, Reynold CF III, Monk TH, Buysse DJ, Houck PR, et al. A longitudinal study of laboratory- and diary-based sleep measures in healthy "old old" and "young old" volunteers. *Sleep* 1994;17:489-496.
- Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid- β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005-1007.
- Lee YM, Choi WJ, Park MS, Kim ES. Biochemical biomarkers for Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid and peripheral blood. *J Korean Geriatric Psychiatry* 2012;16:17-23.
- Lim ASP, Yu L, Costa MD, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, et al. Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals. *Sleep* 2012;35:633-640.
- Luengo E, Buendia I, Fernández-Mendivil C, Trigo-Alonso P, Negredo P, Michalska P et al. Pharmacological doses of melatonin impede cognitive decline in tau-related Alzheimer models, once tauopathy is initiated, by restoring the autophagic flux. *J Pineal Res* 2019;67:e12578.
- Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies. *Trends in Neurosciences* 2020;43:458-466.
- Morris RG. Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer's type. *Cogn Neuropsychol* 1986;3:77-97.
- Musiek ES, Holtzman DM. Mechanism linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016;354:1004-1008.
- Ju YS, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 2014;10:115-119.
- Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med* 2006;119:463-469.
- Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-1052.
- Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 1997;9:534-547.
- Osorio RS, Ducca EL, Wohlleber ME, Tanzi EB, Gumb T, Twumasi A, et al. Orexin-a is associated with increases in cerebrospinal fluid phosphorylated-tau in cognitively normal elderly subjects. *Sleep* 2016;39:1253-1260.
- Roh JH, Jiang H, Finn MB, Stewart FR, Mahan TE, Cirrito JR. Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Exp Med* 2014;211:2487-2496.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
- Srinivasan V, Kaur C, Pandi-Perumal S, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value. *Int J Alzheimer's Dis* 2011;741974.