



비디오 안진 검사를 이용한 뱼수면행동장애의 뇌줄기 기능 저하에 대한 연구

김영현 박정호 추승호 조현진^a 서대원 주병억^{b*} 주은연*

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, 성균관대학교 의과대학 의학연구소^a, 순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부속 서울병원 신경과^b

A Study on the Evaluation of Brainstem Dysfunction in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Using Video Nystagmography

Young Hun Kim, MD, Jeongho Park, MD, Seung Ho Choo, MD, Hyunjin Jo, MD, PhD^a, Dae-Won Seo, MD, PhD, Byung-Euk Joo, MD, PhD^{b*}, Eun Yeon Joo, MD, PhD*

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Medical Research Institute, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Address for correspondence

Byung-Euk Joo, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9224

Fax: +82-2-710-3098

E-mail: faithjoo17@gmail.com

Eun Yeon Joo, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3597

Fax: +82-2-3410-0052

E-mail: eunyeon1220.joo@samsung.com

*These two authors contribute equally in this article as the corresponding author.

Received August 24, 2023

Revised September 6, 2023

Accepted September 6, 2023

Background: This study aimed to differentiate video nystagmography (VNG) characteristics, including the video head impulse test (vHIT), in patients with idiopathic rapid eye movement behavior disorder (RBD) from healthy controls, which is considered a precursor to degenerative diseases.

Methods: One hundred eighty-five patients underwent overnight polysomnography (PSG) and VNG. Based on overnight PSG, 27 patients with RBD or REM sleep without atonia (RWA) and AHI<15 were categorized into the RBD group, 34 patients with RBD/RWA and AHI \geq 15 were grouped into the combined group. Sixty patients with AHI \geq 15 and no RBD/RWA were included in the obstructive sleep apnea (OSA) group, and 64 negative participants were assigned to the control group. In VNG, we measured the gain of vHIT in each canal, with the latency, amplitude, and velocity of horizontal saccades and smooth pursuit. We compared the results between groups using ANOVA, after normalization and adjustment for age and sex.

Results: The gain of vHIT in the left horizontal canal was decreased in the RBD group, but it was more pronounced in the OSA group. Elevated gain of the left posterior canal was seen in the RBD group, but technical errors were attributable. The RBD group displayed prolonged latency of saccade on the left side and slowed saccade on the right side, but these were statistically insignificant.

Conclusions: The VNG study revealed differences between the sleep disorders, potentially reflecting brainstem function in each disorder. However, these differences lacked statistical significance. We anticipate that significant results could be obtained with more controlled conditions.

J Korean Neurol Assoc 41(4):293-301, 2023

Key Words: REM sleep behavior disorder, Head impulse test, Vestibular function tests, Saccades, Pursuit, smooth

서 론

렘수면행동장애(rapid eye movement [REM] sleep behavior disorder, RBD)는 렘수면 중 실제 움직임이 나타나는 것을 특징으로 하는 질환으로, RBD의 진단은 렘수면 중 소리를 내거나 복합적인 움직임 또는 행동이 나타나는 것으로 추정되거나 위의 이상 소견이 수면다원 검사(polysomnography, PSG)에서 확인되고 PSG에서 렘수면무긴장소실(REM without atonia, RWA)이 관찰될 때 가능하다.¹ RWA는 다리뇌덮개(pontine tegmentum)에 위치한 하측배핵(sublaterodorsal nucleus)의 글루타민성 신경세포의 이상으로, 척수억제사이신경세포(spinal cord inhibitory interneuron)가 비활성화되어 유발되는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 상당수의 RBD 환자가 신경퇴행 질환, 특히 파킨슨병과 루이소체 치매를 포함하는 알파-시누클레인 병증(α -synucleinopathy)으로 진행하는 것으로 알려져 있어, RBD는 알파-시누클레인 병증의 전구 단계(prodrome)로써 임상적으로 증상 조절 이상의 의미를 가지고 있다.³ 하지만 RBD에서의 뇌줄기 기능 저하를 환자의 진찰 및 신경영상 검사를 통해서 일부 추정할 수 있으나, 객관적으로 확인하는 방법에는 여전히 제약이 많다.

Fife 등²은 뇌줄기의 여러 기능 중 전정신경경로에 대한 검사인 전정유발근전위(vestibular evoked myogenic potential, VEMP)를 통해 RBD 환자에서 뇌줄기의 기능 저하가 있음을 확인하였다. 전정신경경로는 VEMP뿐 아니라 안구운동 조절에도 작용하며, 그 기능장애는 비디오 안진 검사(video nystagmography, VNG)를 통해서도 확인할 수 있는 것으로 알려져 있다. 다리뇌의 등쪽에는 전정안구반사(vestibular-ocular reflex, VOR)에 관여하는 신경경로가 존재하며, VOR은 VNG 중 비디오-두부충동 검사(video head impulse test, vHIT)를 통해 그 기능을 확인할 수 있다.

본 연구에서는 RBD 환자와 정상인의 비디오 안진 검사 결과를 비교하여 RBD에서 동반되는 뇌줄기의 기능 저하를 VNG를 통해 확인해 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2021년 1월 1일부터 2023년 4월까지 삼성서울병원 수면센터에서 진료를 받은 18세 이상 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 PSG 검사와 함께 VNG를 하였고, 병력 청취를 통해 치매 및 파킨슨병 등의 신경퇴행 질환을 진단받은 적이 있는 환자는 배제하였다. 병력 청취상 RBD를 시사하는 소견을 보이는 환자 중 PSG에서 렘수면 중 이상 행동이 관찰되거나 RWA를 보이는 환자는 RBD로 진단하였으며, 이들 중 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 15 미만인 환자는 RBD 환자군, AHI가 15 이상으로 확인된 환자는 두 질환을 모두 가진 환자군(combined)으로 분류하였다. 병력 및 PSG에서 RBD 시사 소견이 없으나 AHI가 15 이상인 환자는 수면무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA) 환자군으로 분류하였으며, AHI가 15 미만이며 병력 및 PSG에서 RBD 소견이 없는 환자는 정상군으로 분류하였다.

2. 수집 자료

대상 환자의 의무기록을 조회하여 나이, 성별, 병력에 대한 자료를 수집하였다. PSG 자료를 이용하여 AHI, 각성지수(arousal index, AI), 행동각성지수(movement AI, MAI), 렘수면 중 행동 여부, RWA 유무를 확인하였다. VNG에서는 vHIT, 수평 방향으로 신속보기(saccade)와 원활추종운동(smooth pursuit)을 수행하였다. vHIT 검사에서는 좌측 또는 우측에 대해 각각의 수평, 전방, 후방 세반고리관(horizontal/anterior/posterior semicircular canal)에서 측정된 이득(gain) 값을 수집하였다. 신속보기에 대한 평가를 수행할 때 좌측 또는 우측의 최대 40° 표적에 대해 검사를 시행하였으며, 그래프 분석을 통하여 좌측 또는 우측으로 신속보기 시 잠복기(latency)와 최대 속도(velocity), 최대 각도(amplitude)에 대한 값을 조사하였다. 원활추종운동에 대한 평가를 수행할 때에는 수평 방향으로 최대 20°의 각도로 초당 20°의 속도로 움직이는 표적을 이용하여 검사를 수행하였

으며, 좌측 또는 우측으로 따라보기를 할 때 안구의 최대 속도(velocity)에 대한 값을 조사하였다.

3. 통계 분석

환자군의 기본 특성은 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차 또는 중앙값과 사분위수 범위(interquartile range)를 이용하였으며, 범주형 변수의 경우 빈도와 백분율(%)을 이용하여 기술하였다. 네 군 간 환자 특성을 비교하기 위해 범주형 변수는 chi-square test를 사용하였으며, 연속형 변수의 경우 정규성을 만족하는 경우 ANOVA test를 사용하였고, 정규성을 만족하지 않는 경우 Kruskal-Wallis test를 사용하여 비교하였다(Table 1).

네 군의 환자에서 측정된 VNG 결과 수치는 연속형 변수로 평균과 표준편차 또는 중앙값과 사분위수 범위를 이용하여 기술하였으며, Kruskal-Wallis test 또는 ANOVA test를 이용하여 네 군 간의 비교를 진행하였다. VNG에서 얻어진 수치들의 정규성을 만족시키기 위해 로그 변환(log transformation) 또는 Box-Cox 변환(Box-Cox transformation)을 시행하였고, 이후 ANOVA test를 이용하여 네 군 간의 수치를 비교하였다(Table 2).

네 군 간 환자 특성 중 나이와 성별에 대해 통제한 후, 군 간 VNG 결과를 비교하기 위해 다변수 선형 회귀 분석(multivariable linear regression model)을 이용하였으며, 유의한 차이가 발생하는 경우 Bonferroni 방법을 이용하여 사후 분석을 진행하였다(Table 3).

모든 통계 분석은 R statistical software (version 3.6.3;

The R Foundation, Vienna, Austria)를 사용하였다.

결과

1. 환자 특성

2021년 1월부터 2023년 4월까지 삼성서울병원에서 PSG와 함께 VNG 검사를 받은 환자는 총 185명이었다. PSG에서 렘수면 중 소리 및 복합 운동 행동이 확인되거나, 병력 청취상 RBD를 시사하며 PSG에서 RWA가 확인되고 AHI가 15미만인 RBD 환자군은 27명, 병력 및 PSG에서 RBD 시사 소견이 없으나 AHI가 15 이상인 OSA 환자군은 60명이었으며, 두 질환을 모두 가진 환자(combined)군은 34명이었다. RBD 환자군의 나이는 65.6 ± 6.1 세였고, 남자는 16명(59.3%)이었으며, OSA 환자군은 62.2 ± 9.9 세, 남자는 43명(71.7%), combined 환자군은 69.2 ± 7.1 세, 남자는 28명(82.4%)으로, 네 군 모두 정상군의 나이(50.6 ± 15.4 세)에 비해 높은 편이며, combined 환자군과 OSA 환자군에서 남성이 비율이 상대적으로 높은 것을 확인할 수 있었다(Table 1).

2. 결과 변수

3개의 환자군과 1개의 정상군에서 시행한 vHIT에 대해 좌측 및 우측의 수평, 전방, 후방 세반고리관에 대해 총 3쌍의 gain을 측정하였고, 이를 군 간에 비교 분석하였다. 좌측 수평반고리관에 대해 시행한 검사에서는 각 군에서 gain은 RBD 환자군에서 0.88 ± 0.15 , combined 환자군

Table 1. Demographic and overnight PSG data

	Control (n=64)	RBD (n=27)	Combined (n=34)	OSA (n=60)	p-value
Age (years)	50.6 ± 15.4	65.6 ± 6.1	69.2 ± 7.1	62.2 ± 9.9	<0.0001
Sex					
Male	26 (40.6)	16 (59.3)	28 (82.4)	43 (71.7)	0.0001
AHI	4.8 (1.1, 10.1)	9.0 (5.4, 11.2)	22.9 (19.6, 36.6)	39.0 (22.8, 52.4)	<0.0001
AI	17.2 (13.5, 23.7)	18.8 (14.3, 22.6)	25.1 (19.6, 33.3)	28.7 (20.1, 42.5)	<0.0001
MAI	0.5 (0, 5.4)	0.2 (0, 2.4)	0.8 (0, 4.0)	0 (0, 0.2)	<0.0001

Values are presented as mean \pm standard deviation, median (interquartile range), or number (%).

PSG: polysomnography, RBD: raid eye movement sleep behavior disorder, OSA: obstructive sleep apnea, AHI: apnea-hypopnea index, AI: arousal index, MAI: movement arousal index.

Table 2. Comparison of video nystagmographic values between each group

Group	Control ^a		RBD ^b	Combined	OSA ^c	<i>p</i> -value
	Before	After				
vHT gain						
RHC	0.95±0.18	0.95±0.14	0.95±0.15	0.92±0.13	0.89±0.13	0.1848
LHC	0.90±0.19	0.88±0.15	0.85±0.13	0.78±0.12	0.0002 ^e (a,b,c-d)	
RAC	1.03 (0.93, 1.12)	1.04 (0.96, 1.10)	1.00 (0.94, 1.03)	1.00 (0.95, 1.07)	1.00 (0.95, 1.07)	0.4033 ^f
LAC	1.05 (0.98, 1.13)	1.01 (0.95, 1.18)	1.00 (0.95, 1.07)	1.00 (0.92, 1.07)	0.0996	0.2410 ^f
RPC	0.97 (0.87, 1.06)	1.01 (0.89, 1.09)	0.95 (0.87, 1.01)	1.00 (0.87, 1.03)	0.3148	0.4008 ^f
LPC	0.95 (0.86, 1.03)	1.03 (1.00, 1.09)	0.94 (0.86, 1.00)	0.93 (0.85, 1.00)	0.0002 ^e (a,c,d-b)	<0.0001 ^{e,f} (a,c-d-b)
Saccade						
Latency_R	241.7 (216.7, 258.3)	241.7 (219.4, 269.4)	244.4 (222.2, 269.4)	232.0 (213.2, 267.4)	0.6473	0.4508 ^g
Latency_L	238.9 (208.5, 263.9)	263.9 (225.2, 286.1)	248.6 (222.2, 278.5)	245.8 (220.1, 279.9)	0.1968	0.1379 ^g
Vel_R	494.3 (427.1, 577.7)	465.0 (422.9, 557.7)	464.3 (404.5, 568.5)	463.1 (390.3, 566.3)	0.5875	0.5715 ^f
Vel_L	494.0 (425.1, 584.3)	539.9 (507.8, 603.1)	479.1 (444.9, 607.8)	493.9 (494.4, 589.2)	0.5333	0.8031 ^f
Amp_R	38.5±15.7	35.5±6.3	34.8±6.4	31.0±6.1	0.0420 ^e (d-a,b,c)	
Amp_L	37.3±5.5	36.6±6.7	35.7±7.2	34.5±10.2	0.3692	
Smooth pursuit						
Vel_R	19.6 (180, 218)	19.0 (16.8, 20.3)	18.2 (16.5, 21.3)	19.5 (17.1, 22.3)	0.8593	0.9579 ^f
Vel_L	19.1 (17.1, 21.9)	18.7 (17.0, 20.1)	18.2 (16.2, 19.3)	18.4 (15.7, 20.5)	0.5391	0.8340 ^f

Data are presented as mean±standard deviation or median (interquartile range).
 RBD: rapid eye movement sleep behavior disorder, OSA: obstructive sleep apnea, vHT: video head impulse test, RHC: right horizontal semicircular canal, LHC: left horizontal semicircular canal, RAC: right anterior semicircular canal, LAC: left anterior semicircular canal, RPC: right posterior semicircular canal, LPC: left posterior semicircular canal, Latency_R: latency to right side, Latency_L: latency to left side, Vel_R: velocity to right side, Vel_L: velocity to left side, Amp_R: saccadic amplitude to right side, Amp_L: saccadic amplitude to left side.

^e*p*<0.005.

Univariable ANOVA test for continuous variable which does not violate the normality assumption and Kruskal-Wallis test for variables which violates the normality assumption. Variable which violates the normality assumption is compared after using Box-Cox transformation or log transformation.

Table 3. Comparison of nystagmographic values after adjusting age and sex

Characteristic	p-value	Post-hoc analysis p-value			
		Control	RBD	Combined	OSA
vHIT gain					
RHC	0.1803	(ref)	0.4816 (ref)	0.2176 0.4859 (ref)	0.0447 ^a 0.0427 ^a 0.3060
LHC	0.0019 ^a	(ref)	0.8220 (ref)	0.6466 0.8725 (ref)	0.0012 ^a 0.0035 ^a 0.0138 ^a
RAC ^b	0.5325	(ref)	0.8828 (ref)	0.4104 0.3671 (ref)	0.2558 0.3576 0.7824
LAC ^b	0.4423	(ref)	0.7604 (ref)	0.9735 0.6730 (ref)	0.1576 0.1951 0.7189
RPC ^b	0.3874	(ref)	0.2485 (ref)	0.9202 0.3132 (ref)	0.8772 0.0623 0.9662
LPC ^b	0.0015	(ref)	0.1897 (ref)	0.3420 0.0011 ^a (ref)	0.0639 <0.0001 ^a 0.2807
Saccade					
Latency_R ^c	0.9546	(ref)	0.9360 (ref)	0.8708 0.7307 (ref)	0.9098 0.4673 0.6006
Latency_L ^c	0.5902	(ref)	0.5715 (ref)	0.4958 0.1976 (ref)	0.7350 0.2280 0.8025
Vel_R ^b	0.5802	(ref)	0.9277 (ref)	0.6094 0.9813 (ref)	0.4518 0.4451 0.4382
Vel_L ^b	0.5128	(ref)	0.2677 (ref)	0.8152 0.3909 (ref)	0.6325 0.2790 0.4382
Amp_R	0.2241	(ref)	0.8273 (ref)	0.6538 0.9469 (ref)	0.2012 0.0706 0.0730
Amp_L	0.4643	(ref)	0.2979 (ref)	0.3704 0.8920 (ref)	0.6023 0.3135 0.3606
Smooth pursuit					
Vel_R ^b	0.8668	(ref)	0.8263 (ref)	0.0598 0.5287 (ref)	0.7185 0.5627 0.9898

Table 3. Continued

Characteristic	p-value	Post-hoc analysis p-value			
		Control	RBD	Combined	OSA
Vel_L ^b	0.8048	(ref)	0.1460	0.0883	0.7492
			(ref)	0.9347	0.6222
			(ref)	0.9312	

RBD; rapid eye movement sleep behavior disorder, OSA; obstructive sleep apnea, vHIT; video head impulse test, RHC; right horizontal semicircular canal, LHC; left horizontal semicircular canal, RAC; right anterior semicircular canal, LAC; left anterior semicircular canal, RPC; right posterior semicircular canal, LPC; left posterior semicircular canal, Latency_R; latency to right side, Latency_L; latency to left side, Vel_R; velocity to right side, Vel_L; velocity to left side, Amp_R; saccadic amplitude to right side, Amp_L; saccadic amplitude to left side.

^ap<0.005.

Multivariable linear regression model was used to evaluate the effect of group on each variable. Continuous variable which violates the normality assumption is transformed using ^bBox-Cox transformation or ^clog transformation.

에서 0.85 ± 0.13 , OSA 환자군에서 0.78 ± 0.12 , 정상군에서 0.90 ± 0.19 로 확인되었으며, 네 군 간의 유의한 차이가 확인되었다($p=0.0002$). 사후 분석을 진행하였을 때, OSA 환자군에서 측정된 gain이 정상군과 RBD 환자군에 비교하여 유의하게 낮았으며($p=0.0004$; $p=0.0103$), combined 환자군과는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.0702$). 우측 수평 세반고리관에 대해 시행한 분석에서는 네 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.1848$).

또한 우측 및 좌측 전방 세반고리관에 대해 시행한 검사에서는 네 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았으며($p=0.3319$; $p=0.0896$), 정규성을 만족하기 위해 Box-Cox 변환을 이용하여 gain을 변환한 뒤 시행한 ANOVA test에서도 네 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.4083$; $p=0.2410$).

후방 세반고리관에서 시행한 검사를 보면, 좌측 후방 세반고리관에 대해 시행한 검사에서 각 군의 gain은 RBD 환자군에서 1.03 (1.00, 1.09), combined 환자군에서 0.94 (0.86, 1.00), OSA 환자군에서 0.93 (0.85, 1.00), 정상군에서 0.95 (0.86, 1.03)로 측정되었으며, 네 군 간의 유의한 차이가 있음이 확인되었다($p=0.002$). 정규성을 만족시키기 위해 Box-Cox 변환을 이용하여 변환한 뒤 시행한 ANOVA test에서도 네 군 간의 유의한 차이가 있음이 확인되었다($p<0.0001$). 사후 분석을 진행하였을 때 RBD 환자군의 gain이 정상군, combined 환자군, OSA 환자군과 비교하여 유의하게 높음을 확인할 수 있었다($p=0.0291$; $p=0.0002$; $p<0.0001$). 한편, 우측 후방 세반고리관에서 측정된 gain은 네 군 간에 유의한 차이가 확인되지 않았다($p=0.3148$) (Table 2).

각 환자에서 VNG에서 좌측 및 우측으로 신속보기를 시행하였고, 잠복기와 최대 속도, 최대 각도에 대해 각 군 간 비교하였을 때, 우측 방향으로 신속보기의 최대 각도는 정상군에서 $38.46 \pm 15.66^\circ$, RBD 환자군에서 $35.46 \pm 6.31^\circ$, combined 환자군에서 $34.78 \pm 6.38^\circ$ 그리고 OSA 환자군에서 $32.44 \pm 6.10^\circ$ 로 확인되었으며, 네 군 간의 유의한 차이가 확인되었다($p=0.0420$). 사후 분석을 시행하였을 때 OSA 환자군의 진폭(amplitude)이 정상군에 비해 유의하게 낮았으며($p=0.0115$), RBD 환자군 및 combined 환자군을 정상군과 비교하였을 때에는 최대 각도의 값이 낮게 관찰되었지만, 유의성은 관찰되지 않았다($p=0.7188$; $p=0.0618$). 한편, 좌측 방향으로 시행한 신속보기에서 측정된 최대 각도의 값은 네 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.3692$).

좌측 방향으로 시행한 신속보기에서 잠복기를 측정하였을 때, RBD 환자군에서 263.89 ms (225.2, 286.11)로 정상군과 combined 환자군 및 OSA 환자군과 비교하여 연장되어 있는 것으로 보이나, 통계적으로 유의성은 확인되지 않았으며($p=0.1968$), 정규성을 만족하기 위해 로그 변환을 사용한 뒤 ANOVA test를 시행하였을 때에도 유의성은 확인되지 않았다($p=0.1379$). 또한 좌측 방향의 신속보기 최대 속도를 측정하였을 때에도 RBD 환자군에서 539.87/s (507.80, 603.07)로 정상군과 combined 및 OSA 환자군과 비교하여 높을 것으로 보이나, 통계적으로 유의성은 확인되지 않았다($p=0.5833$; Box-Cox 변환 후 $p=0.8031$). 우측 방향으로 시행한 신속보기에서는 잠복기와 속도에서 네 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다($p=0.6473$; $p=0.5875$).

우측 및 좌측 방향으로 원활추종운동(smooth pursuit)을 시행하고 측정한 속도를 비교하였으며, 우측으로 시행한 원활추종운동의 최대 속도는 RBD 환자군에서 18.98%/s (16.80, 20.31), combined 환자군에서 18.22%/s (16.51, 21.33)로 확인되었으며, 좌측 방향으로 시행하였을 때에는 RBD 환자군에서 18.77%/s (17.00, 20.09), combined 환자군에서 18.22%/s (16.20, 19.28)로 다른 군에 비해 낮은 것으로 보였으나, 통계적 유의성은 확인되지 않았다($p=0.8593$; $p=0.5391$) (Table 2).

환자 특성에 대한 비교를 시행하였을 때 네 군 간에 나이와 성별에 유의한 차이가 있었으며, 이를 변수가 VNG 측정 결과에 영향을 미칠 것으로 생각되었다. 따라서 이를 보정하여 네 군 간의 차이를 다시 비교하였다. 보정 후 다시 시행한 분석에서, 좌측 수평 세반고리관에서 시행한 vHIT에서 얻어진 gain이 네 군 간의 유의한 차이를 보였으며($p=0.0015$), RBD 환자군에서 gain이 combined 및 OSA 환자군과 비교하였을 때 유의하게 높음을 확인하였다($p=0.0011$; $p<0.0001$). 정상군과 비교하였을 때에는 유의한 차이가 없었다($p=0.1897$). 좌측 후반고리관에 대해 측정된 gain을 비교하였을 때에도 유의한 차이가 확인되었으며($p=0.0019$), OSA 환자군이 정상군, RBD 및 combined 환자군에 비해 gain이 유의하게 낮음을 알 수 있었다($p=0.0012$; $p=0.0035$; $p=0.0138$). 다른 측정지에서도 나이와 성별을 보정하여 네 군 간의 비교를 시행하였으나 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 RBD 및 OSA 질환에서 뇌줄기 기능 평가를 위해 VNG를 시행하였고, vHIT에서 각 세반고리관의 gain 측정치, 안구의 신속보기에서 잠복기, 최대 속도 및 최대 각도, 원활추종운동의 최대 속도의 차이를 알아보았다. vHIT에서 좌측 수평 세반고리관에서 측정된 gain 값은 OSA 환자군이 정상군, RBD 환자군 및 combined 환자군보다 유의하게 낮았으며, 좌측 후방 세반고리관에서 측정된 gain 값의 경우 RBD 환자군이 나머지 환자군과 비교하여 유의하게 높게 측정되었다. 군 간 성별과 나이의 차이가 있어 이를 보정하여 비교

하였을 때에도 비슷한 결과를 확인할 수 있었으며, 나머지 세반고리관에서 측정된 gain 값은 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전 연구에서 정상군과 RBD 환자군을 대상으로 VEMP 검사를 시행하였으며, 그 결과 RBD 환자에서 정상군에서 비해 VEMP 검사상 이상 소견이 유의하게 높게 관찰되었다. 이를 통해 RBD에서 뇌줄기의 기능 이상이 동반된다는 것을 신경생리 검사를 통해 보여주었다.⁴ vHIT는 VEMP와 같이 전정신경핵에서 수용된 자극이 안쪽세로다발(medial longitudinal fasciculus)을 통해 전달되는 VOR 경로를 공유하며, 이 부분의 기능을 평가하는 검사이다.⁵ 이전 연구에서 RBD 환자에서 VEMP를 이용하여 전정기능계의 기능 저하가 확인되었기에, vHIT를 시행하였을 때에도 비슷한 결과가 얻어질 것으로 예상을 하였다. 하지만 69명의 OSA 및 RBD를 가진 환자들에서 두부충동 검사를 시행하였을 때, 정상군과 비교 시 유의한 차이가 없음을 확인하였다.⁶ 이전 논문과는 달리 본 논문에서는 오히려 RBD 환자가 아닌 OSA 환자에서 gain이 감소되어 전정신경경로의 이상, 즉 뇌줄기의 이상이 있음을 확인할 수 있었다. 다른 연구에서 중등도에서 중증 OSA 환자에서 vHIT를 시행하였을 때 gain 값의 감소가 관찰되고, 더 나아가 이 값은 수면 중 평균 산소포화도 수치와 선형관계를 이룬다는 것이 보고된 바 있다.⁷ 이는 OSA에서 저산소성(hypoxic) 손상의 누적으로 인해 뇌줄기의 변화가 발생하고 기능 저하로 이어져 발생한 것으로 생각된다.⁸ 본 연구에서 좌측 후방 세반고리관의 gain 값을 비교하였을 때 다른 군과 비교하여 RBD 환자군에서 유의한 변화가 관찰되었다. 하지만 vHIT에서 뇌줄기 기능의 저하가 있는 경우 gain 값은 감소하게 되나, 본 연구에서는 RBD 환자군에서 유의하게 gain이 증가되었다. vHIT에서 gain은 수평 또는 수직 세반고리관에 따라 달라지나 0.9-1.4의 값을 갖게 되며, 0.7 미만으로 감소하는 경우 기능의 이상이 있는 것으로 판단한다.^{9,10} 네 개의 군에서 측정된 좌측 후방 세반고리관의 gain 값은 정상 범위에 있으며, 유의한 기능의 이상이 관찰된 것은 아닌 것으로 생각된다. 초기 가설과 VEMP를 이용한 이전 연구 결과와는 달리 RBD 환자에서 vHIT에서 gain의 유의한 차이를 보이지 않은 것은 말초전정신경계의 보상 작용 때문일 것으로 추측된다. 전정안구신경반사는 뇌줄기의 구조물에 의한 반응뿐만 아니라 말초전정신경

계와 시각 중추를 통한 경로를 통하여 보상 작용이 일어날 수 있다. 급성 또는 아급성의 병변의 경우 이들 보상 작용이 충분하지 않아 vHIT에서 gain의 감소가 관찰될 수 있지만, RBD 환자 및 이를 포함한 만성적인 경과를 보이는 뇌줄기 병터에서는 중추전정신경경로의 기능 저하가 있으나 이에 대해 말초 및 시각경로를 통한 보상 작용이 영향을 미칠 수 있을 것이다. 다른 연구에서 만성적인 저산소성 자극을 받은 OSA 환자에서 전정신경계에 대한 평가를 수행하였으나 유의한 차이를 보이지 않았음에서 이를 유추해볼 수 있다.¹¹ 만성적인 전정신경계의 병증에서는 앞서 말한 보상 작용을 통해 교정 신속보기 (corrective saccade)가 나타날 수 있으며, 교정 신속보기는 두부충동 검사에서 발생하는 시점에 따라 overt saccade와 covert saccade로 나타나게 된다.¹² 본 연구에서는 수행하지 못하였으나 vHIT에서 gain뿐만이 아닌 overt 또는 covert saccade 유무를 포함하여 분석을 진행한다면 각 군 간의 유의한 차이를 보일 것을 기대해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 vHIT뿐만이 아니라 수평 방향으로 신속보기와 원활추종운동에 대한 분석도 수행하였다. 우측 방향으로 신속보기 시에 OSA 환자군에서 진폭이 유의하게 감소하는 것을 확인하였으며, RBD 환자군이 다른 군들과 비교하여 잠복기의 중앙값이 연장되고, 속도의 중앙값이 낮게 확인되었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 마찬가지로 수평 방향의 원활추종운동에 대한 분석에서 RBD와 combined 환자군의 속도의 중앙값이 다른 군에 비해 낮은 것으로 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 수평 신속보기 및 원활추종운동은 vHIT에서 주로 작용하는 전정신경경로뿐만이 아니라 대뇌의 시각 중추를 포함한 여러 부위의 신호가 다리뇌의 정중결 다리뇌그물체(paramedian pontine reticular formation, PPRF)에 도달하고, PPRF가 폭발세포(burst cell)로 작용하여 신속보기를 시작하게 되며 소뇌와 다리뇌의 신경적분체(neuronal integrator)가 작용하여 이를 조절하게 된다.¹³ 전정안구신경반사보다 뇌줄기의 많은 경로가 안구운동에 관여하게 되며, 이로 인해 뇌줄기 병터가 있는 경우 이들 안구운동에 더 많은 영향을 미칠 것으로 생각된다. 알파-시누클레인 병증을 보이는 만성퇴행 질환인 파킨슨병과 다계통위축(multiple system atrophy)에서 신속보기는 진폭의 감소가 먼저 발

생하고 잠복기의 연장이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 원활추종운동의 경우에도 위 질환들에서 비정상적인 신속보기 운동 형태로 나타난다고 하며, 이는 알파-시누클레인 병증에서 특징적인 뇌줄기의 퇴행 변화로 인해 발생하는 것으로 설명된다.¹⁴ 본 연구에서는 통계적 유의성은 확인되지 않았으나, 알파-시누클레인 병증의 전구 단계로 알려져 있는 RBD 환자군에서 위의 질환들에서 관찰되는 변화와 유사한 경향성을 보인다고 할 수 있다.

본 연구에서는 몇 가지 한계점이 있다. 우선 두부충동 검사를 시행할 때 검사자가 고글을 착용한 환자의 머리를 순간적으로 움직이는 방식으로 검사를 진행하는데, 가능한 모든 환자들에서 일정한 각도와 속도로 시행되어야 하나 이에 대해 명확히 통제되어 있지 않다. 그리고 안구의 운동을 측정하는 고글이 안면에 고정되어 있는 것이 아닌 상태로 높은 속도로 머리의 움직임을 유발하기 때문에 고글과 얼굴 사이의 미끄럼이 발생하여 측정에 오류가 발생할 수 있고, 이로 인해 측정이 정확히 이루어지지 않아 결측치가 발생하거나 gain 계산에 오류가 발생하였다. 그리고 이 오류가 군 간 비교에 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 이와 함께 두부충동 검사 결과 분석에 있어 전정안구반사의 gain 값만 비교하였다는 것이 한계점으로 작용할 수 있다. 앞서 언급한 것과 마찬가지로 만성적인 뇌줄기의 퇴행이 진행되는 경우 말초 또는 상위 단계의 보상 작용이 발생하게 되고, 이는 교정 신속보기로 확인할 수 있다. 환자 군 간의 비교에 있어 gain 값과 함께 overt 또는 covert saccade 유무 또는 정도에 대한 분석이 추가되었다면 vHIT를 통한 뇌줄기 기능 저하 정도 예측에 효과적이었을 것으로 예상된다. 또한 질환의 이환 기간에 대한 충분한 조사가 이루어지지 않았다. 본 연구에서 비교하였던 RBD는 만성적인 경과를 보이는 질환으로 이환 기간이 길어짐에 따라 뇌줄기 기능의 퇴행이 진행될 것으로 예상된다. 하지만 발병 시점에 대한 확인은 환자 또는 보호자의 문진에 의존할 수밖에 없으며, 환자의 증상을 관찰할 수 있는 주변인이 없는 경우에는 이환 기간이 명확하지 않다. 이로 인해 본 연구에서 각 환자군 내의 환자들이 다양한 이환 기간을 가지게 되고 이에 대한 변인 통제가 이루어지지 못하였다. 이환 기간에 대한 조사가 충분히 이루어져 이에 대한 변인 통제가 이루어진다면 통계적으로 의미 있는 결과를 얻

여볼 수 있을 것으로 생각된다.

비록 이러한 한계점이 있지만 본 연구는 알파-시누클레인 병증의 전구 단계로 알려진 RBD에 있어 뇌줄기 기능의 저하 정도를 VNG를 통해 추정하고, 향후 추적 관찰에 사용해 볼 수 있는 가능성에 대해 연구하였다는 것에 가치가 있다고 생각된다.

REFERENCES

1. St Louis EK, Boeve BF. REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1723-1736.
2. Fife TD, Colebatch JG, Kerber KA, Brantberg K, Strupp M, Lee H, et al. Practice guideline: cervical and ocular vestibular evoked myogenic potential testing: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2017;89:2288-2296.
3. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder and prodromal neurodegeneration-where are we headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2013;3:tre-03-134-2929-1.
4. de Natale ER, Ginatempo F, Laccu I, Figorilli M, Manca A, Mercante B, et al. Vestibular evoked myogenic potentials are abnormal in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Front Neurol* 2018;9:911.
5. Chung WH, Lee TK, Sung KB. Basic principles of vestibulo-ocular reflex (VOR). *J Korean Bal Soc* 2006;5:111-125.
6. Bae H, Kim JR, Jo H, Joo EY. Evaluation of vestibular function in sleep disorders. *J Sleep Med* 2022;19:117-124.
7. Micarelli A, Liguori C, Viziano A, Izzi F, Placidi F, Alessandrini M. Integrating postural and vestibular dimensions to depict impairment in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Sleep Res* 2017;26:487-494.
8. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:967-977.
9. Hag L, Abrahamsen ER, Hougaard DD. Normative vestibular-ocular reflex gain values for the vertical semicircular canals. *Res in Vest Sc* 2020;19:62-70.
10. Mossman B, Mossman S, Purdie G, Schneider E. Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:29.
11. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010;30:281-284.
12. Lee JY, Park JS, Kim MB. Clinical application and update of video head impulse test. *Res Vestib Sci* 2018;17:79-89.
13. Lee SH. Saccadic system. *Clin Neuroophthalmol* 2011;1:10-14.
14. Lal V, Truong D. Eye movement abnormalities in movement disorders. *Clin Park Relat Disord* 2019;1:54-63.