

렘수면 행동장애의 환경적 위험인자

다기관 환자-대조군 연구

Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder

A multicenter case-control study

AR.B. Postuma, MD, MSc
J.Y. Montplaisir, MD, PhD
A. Pelletier, PhD
Y. Dauvilliers, MD, PhD
W. Oertel, MD
A. Iranzo, MD
L. Ferini-Strambi, MD, PhD
I. Arnulf, MD, PhD
B. Hogl, MD
R. Manni, MD
T. Miyamoto, MD, PhD
G. Mayer, MD
K. Stiasny-Kolster, MD
M. Puligheddu, MD
Y. Ju, MD
P. Jennum, MD
K. Sonka, MD, PhD
J. Santamaria, MD
M.L. Fantini, MD, MSc
M. Zucconi, MD
S. Leu-Semenescu, MD
B. Frauscher, MD
M. Terzaghi, MD
M. Miyamoto, MD, PhD
M.M. Unger, MD
V. Cochen De Cock, MD, PhD
C. Wolfson, PhD

목적: 특발성 렘수면 행동장애(REM sleep behavior disorder, RBD)는 꿈의 재연으로 특성화되는 사건수면이며 파킨슨증후군과 치매의 잠복기 증상으로 흔하다. 위험인자를 알아보기 위하여 렘수면 행동장애의 환경적, 생활양식과 연관된 위험인자에 대해 다기관 환자-대조군 연구를 하였다.

방법: 13개 International REM Sleep Behavior Disorder Study Group center들에서 치매와 파킨슨증후군이 없는 특발성 렘수면 행동장애 환자를 모집하였다. 대조군은 나이와 성별을 맞추었다. 잠재적 환경 위험인자와 생활양식 위험인자는 표준화된 설문지를 이용하여 평가하였다. 환경적 요인을 조사하기 위해 나이와 성별, 기관을 보정한 절대 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과: 전체 694명의 참가자(347명 환자군, 347명 대조군)가 모집되었다. 환자들의 평균 연령은 67.7±9.6세였고 81.0%가 남성이었다. 정상군에 비하여 RBD 환자군에서 흡연력이 높게 나타났고(never smokers=64.0% vs 55.5%, 수정 교차비[adjusted odds ratio, OR]=1.43, $p=0.028$) 카페인과 음주는 환자군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 환자군에서 두부외상의 기왕력이 높은 것으로 나타났다(19.3% vs 12.7%, OR=1.59, $p=0.037$). 정규 교육년수가 낮게 나타났으며(11.1±4.4 years vs 12.7±4.3, $p<0.001$), 농부가 더 많았고(19.7% vs 12.5%, OR=1.67, $p=0.022$), 용접은 환자군에서 경계선상의 증가를 보였다(17.8% vs 12.1%, OR=1.53, $p=0.063$). 직업상 농약노출의 기왕력이 더 빈번한 것으로 나타났다(11.8% vs 6.1%, OR=2.16, $p=0.008$).

결론: 흡연, 두부외상, 농약노출과 농업은 특발성 렘수면 행동장애의 잠재적 위험인자로 나타났다.

Neurology® 2012;79:428-434

렘수면 행동장애(REM sleep behavior disorder, RBD)는 유병률이 알려지지 않은 사건수면으로 렘수면 시 정상적인 근육 이완 현상이 없어지고 움직이는 것을 특징으로 한다.¹⁻³ 특발성 렘수면 행동장애는 파킨슨병(Parkinson disease, PD), 레비소체치매(dementia with Lewy bodies, DLB), 다계통위축증(multiple system atrophy)^{4,6}을 포함한 시누클레인(synuclein) 연관 신경변성질환의 중요한 잠복기 증상이다. 그러나 RBD와 연관된 신경변성질환의 관계는 복잡하다. 예를 들면, 35~50%의 파킨슨병 환자만이 RBD^{2,7}와 관계가 있고 파킨슨병의 RBD는 더 심한 자율신경장애, 환각, 인지 장애와 무운동성 경직성 아형과 같은 특정 아형의 표지자일 수 있다.⁸⁻¹¹ 병리학적 연구는 RBD의 상태에 따라 DLB 발현이 다르다고 보고하였는데, RBD가 있는 환자에서 파킨슨증후군과 환각이 조기에 나타나고 조기 사망 및 신경병리에서 알츠하이머 변화가 적다고 하였다.^{12,13}

만약 RBD가 치매와 파킨슨증후군과 관계가 있다면 이 질환들의 아형과도 관계가 있으며, RBD의 위험인자가 파킨슨병과 치매의 위험인자와 유사하거나 특이할 수 있다는 가설이 있을 수 있다. RBD의 위험인자는 남성과 연령³ 이외에는 알려진 바가 없다. RBD는 수면 클리닉에서 비교적 드문 질환(가장 큰 코호트에서도 특발성 RBD는 93명의 환자만 포함되었다⁶)으로, 위험인자에 대한 연구가 이루어지는 데 어려움이 있었다. 표본 크기의 제한 때문에 2008년에 국제적 REM Sleep Behavior Disorder Study Group (RBDSG)이 시작되었다. RBDSG의 목표는 기관 간 환자와 자료를 통합하여 큰 규모의 연구를 수행하는 것이다. 이 연구는 RBDSG에 속한 기관을 대상으로 한 특발성 렘수면 행동장애의 위험인자에 대한 다기관 환자-대조군 연구이다.

방 법

1. 표준 프로토콜 승인, 등록 및 환자 동의

윤리적 승인은 각 참여 기관의 연구 윤리 심의를 통해 획득하였다. 모든 환자는 헬싱키 선언에 따라 고지에 입각한 동의를 받았다.

2. 환자 및 대조군

2008년에서 2011년까지 13개 RBDSG 기관에서 수면다원검사(polysomnography)로 확인된 특발성 렘수면 행동장애 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 RBD의 International Classification of Sleep Disorders-2 criteria (수면다원검사서 강화된 REM 근긴장과 꿈의 재연 병력 또는 REM 수면 동안 복잡한 행동¹⁴)를 만족하였다(편의표출[convenience sampling]이 시행되었고, 각 기관마다 최대로 모집되었다). 모든 환자는 치매(인지저하에 따른 기능장애와 함께 Mini-Mental State Examination <24로 정의¹⁵)와 파킨슨증후군(UK Brain Bank criteria에 따름¹⁶)이 없음을 신경학적 검진으로 확인하였다. 각 기관은 대조군도 모집하였고, 나이(5년 이내)와 성별(10% 오차 허용)에 대해 1:1로 빈도를 맞추었다. 대조군은 다른 수면 문제(무호흡, 하지불안, 기면병, 불면증, 과다수면 등)로 수면 센터에 의뢰된 그룹과 정상 지원자로 이루어진 두 그룹으로 구성되었다. 수면 센터 대조군은 우리가 평가하고자 하는 위험인자(폐쇄성 수면무호흡증은 동맥경화의 위험인자와 연관되어 있다¹⁶)가 다른 수면질환과 관계가 있을 수 있는 큰 문제점이 있어, 어떤 단일 수면질환도 대조군의 35%를 넘지 않도록 다양한 진단명을 가진 대조군을 모집하였다. 모든 수면 센터의 대조군은 수면다원검사를 통해 RBD가 없음을 확인하였다(67/129 지원자 대조군). 모든 연구 대상자는 서면동의를 받았으며 각 기관의 연구 심의위원회의 승인을 받았다.

3. 설문지 관리

영어로 구성되어(appendix e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org) 구조화된 설문지를 이용하여 다양한 위험인자가 있는지(또는 과거력)를 평가하였다. 이 설문지는 의학 번역가가 프랑스어, 스페인어, 이탈리아어, 독일어, 덴마크어, 일본어 및 체코어로 번역하였다. 설문지는 배우자나 간병인이 도와주면서 스스로 작성하도록 되어 있다. 글을 읽고 쓰는 능력이 부족할 경우 해당 기관은 직접 설명하는 것을 허용하였다.

파킨슨병 및 치매와 관련이 있다고 알려진 위험인자(appendix e-1)에 주목하여 다양한 생활양식 위험인자를 평가하였다. 커피와 차의 섭취는 현재 및 섭취 과거력에 대해 섭취력, 섭취기간, 섭취중단 및 주당 섭취량으로 이루어진 다양한 평가를 설문지를 통해 평가하였다. 알코올 섭취는 현재 및 과거 섭취의 빈도(0~6 Likert scale, 전혀 섭취하지 않

음[0]부터 매일 섭취[6], 습관적 섭취량과 폭음의 빈도(>한 번에 5잔, Likert scale 0~6)로 평가하였다. 흡연은 담배, 시가와 파이프담배에 대해 평가하였고, 흡연력(ever smoker)이 있는 경우(>100 개피), 지속적인 흡연(ever regular smoking), 흡연 유경험자(ex-smoker), 습관적인 양, 흡연의 기간, 총 갑년(pack-years) 등의 다양한 기준으로 평가하였다. 간접 흡연(흡연자와 함께 사는 것)도 노출량 및 노출 기간에 대해 평가하였다.

직업은 개방형(open-ended) 질문으로 평가하였고 특히 농업의 과거력, 용접, 광산, 건강관리 및 교육에 대해서는 추가적으로 질문하였다. 직업적 또는 비직업적인 농약(제초제와 살충제)의 종류와 일생 동안 노출 빈도(1~4 Likert scale, 1=한 번 또는 두 번, 2=3~10회, 3=10~50회, 4=>50회)에 대해서도 조사하였다. 정규 교육을 받은 기간도 질문하였다. 지방 거주(3,000명 이하의 지역주민으로 구성된 곳으로 정의함)에 대해서 평가하였으며 우물물(시간 및 노출 기간) 노출에 대해서도 평가하였다. 의식소실이 있었던 두부외상의 과거력에 대해서는 의식소실의 기간 및 입원치료의 필요성과 외상 일시에 대해서 조사하였다.

4. 통계적 분석

분석은 PSAW statistics 18을 이용하여 R.P.와 C.W.가 시행하였다. 각 잠재적 위험인자에 대한 비수정 교차비(unadjusted odds ratios [OR])를 RBD 상태(환자 또는 대조군)에 따라 산출하였다. 통계적 분석은 주로 나이와 성별 및 기관에 따라 보정한 절대 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 알려진 잠재적 혼란변수(결과에 기술되어 있음)에 기초한 추가적인 공변량은 선택된 변수 모형으로 사용하였다. 대조군의 형태에 따른 잠재적 영향에 대해 평가하기 위해 민감도분석을 정상 지원자와 기타 수면 질환이 있는 그룹에 따라 위험인자를 분리하여 시행하였고 20% 이상의 유병률(즉, 수면 무호흡)을 보이는 수면 장애는 제외하였다.

결 과

1. 인구통계

10개 나라의 13개 기관에서 특발성 RBD가 있는 환자 347명이 등록되었다. Table 1에 각 기관의 등록된 환자수를 기술하였다. 같은 수의 대조군을 모집하였고: 129명의 정상 지원군과 218명의 다른 수면문제가 있는 군으로 구성되었다. 수면무호흡

(n=91, 26%)만이 표본의 20% 이상에서 진단되었다. 나머지는 하지불안증후군=47 (전체 표본의 14%), 불면증=38 (11%), 주간 졸림=7 (2%), 기타=35 (11%)

Center	No.
Montreal, Canada	62
Barcelona, Spain	43
Milan, Italy	38
Paris, France	36
Innsbruck, Austria	33
Pavia, Italy	22
Tochigi, Japan	21
Schwalmstadt, Germany	20
Marburg, Germany	15
Montpellier, France	15
Cagliari, Italy	12
St. Louis, MO, USA	11
Copenhagen, Denmark	10
Prague, Czech Republic	9
Total	347

로 진단되었다. 환자들은 대조군보다 약간 나이가 많았고(67.7 vs 66.0 years, $p=0.029$) (table 2). 환자군의 81.0%, 대조군의 76.4%가 남자였다($p=0.15$). 환자군에서 동거인과 함께(87.8% vs 80.7%, $p=0.009$) 사는 경향이 높았으나 수면을 함께 하는 파트너가 더 많은 경향이 있는 것은 아니었다.

2. 위험인자

커피, 차 그리고 음주 카페인 비섭취와 파킨슨 병 사이에 관계¹⁷가 있다고 알려져 있으나, 커피나 차의 섭취와 RBD (규칙적인 커피 섭취력 OR=0.95, $p=0.77$, 습관적 섭취 OR=1.00, $p=0.85$) (table 2) 사이의 관련성에 대해서는 확인하지 못했다. 카페인 섭취의 중단이 전임상 단계의 질환(효과와 소실이나 내성으로 인한)과 관련이 있는가에 대해서도 평가하였다. 그러나 환자군이 대조군보다 카페인 섭취 중단이 더 많은 것은 아니었다 (OR=1.36, $p=0.20$). 이와 유사하게 RBD와 음주의 빈도, 습관적인 음주량이나 폭음과도 관계가 없는 것으로 나타났다.

	RBD (n = 347)	No RBD (n = 347)	Unadjusted OR	Adjusted OR ^a (95% CI)
Age, y, mean ± SD	67.7 ± 9.6	66.0 ± 10.6	1.02 ^b	1.02 (1.01-1.04) ^b
Female, %	19.0	23.6	1.32	1.38 (0.94-2.05)
Living with someone, %	87.8	80.7	1.72 ^b	1.79 (1.15-2.78) ^b
Has bed partner, %	70.2	69.7	1.02	1.07 (0.76-1.51)
Coffee use, ever (regular use), %	86.7	86.7	1.00	0.95 (0.59-1.47)
Stopped using coffee, %	14.0	10.8	1.34	1.36 (0.85-2.19)
Currently drinks coffee, %	73.7	75.9	0.90	0.86 (0.60-1.24)
Coffee, cups per week, mean ± SD	13.6 ± 9.8	13.5 ± 9.4	1.01	1.00 (0.98-1.02)
Tea use, ever (regular), %	30.8	30.6	1.01	1.06 (0.76-1.49)
Alcohol frequency (0-6), mean ± SD	3.24 ± 2.29	3.09 ± 2.16	1.03	1.03 (0.95-1.11)
Alcohol quantity (drinks per day), mean ± SD	1.73 ± 1.41	1.82 ± 1.48	0.98	0.95 (0.82-1.09)
Alcohol >5 drinks (0-6), mean ± SD	0.73 ± 1.41	0.82 ± 1.47	0.96	0.95 (0.85-1.07)
Past alcohol frequency (0-6), mean ± SD	3.28 ± 2.23	3.07 ± 2.07	1.05	1.04 (0.96-1.12)
Past alcohol quantity (drinks per day), mean ± SD	1.91 ± 1.75	1.66 ± 1.44	1.10	1.09 (0.98-1.22)
Cigarette smoking (ever), %	64.0	55.5	1.43 ^b	1.43 (1.04-1.98) ^b
Regular smoker (ever), %	61.4	52.8	1.42 ^b	1.41 (1.02-1.93) ^b
Current smoker, %	11.2	8.3	1.39	1.45 (0.84-2.50)
Quit smoking (former smoker), %	50.3	43.4	1.34	1.32 (0.95-1.84)
Pack-years, mean ± SD	16.5 ± 23.5	13.7 ± 21.9	1.01	1.01 (1.00-1.01)
Cigar or pipe smoker, %	17.2	14.6	1.21	1.16 (0.75-1.81)
Lived with smoker, %	59.0	60.4	0.95	0.97 (0.69-1.34)

Abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBD = REM sleep behavior disorder.

^a Adjusted for age, sex, and center.

^b Significant OR.

흡연 흡연은 파킨슨병 연구(비흡연자에서 위험도가 높음)¹⁷에서 보호인자로 확인되었지만 이 연구에서 대조군과 비교하였을 때 환자군에서 흡연이 증가되어 있다는 것을 발견하였다(table 2). 환자군에서 100개피 이상의 흡연력(OR=1.43 $p=0.028$)과 규칙적인 흡연(OR=1.41, $p=0.035$)이 더 많은 것으로 나타났다. 현재 흡연중인 대상자는 두 그룹에서 모두 드물었다(11.2% vs 8.3%, OR=1.45, $p=0.18$). 전체 담배갑년(pack year)에 대한 점 추정치(point estimate)는 RBD군에서 높게 나타났지만 통계적으로 유의하지는 않았다(16.5 ± 23.5 vs 13.7 ± 21.9 , $p=0.12$). 카페인, 음주와 흡연을 함께 회귀모형으로 하여도

OR나 통계학적 유의성은 크게 변하지 않았다. 시가/파이프 흡연 또는 흡연자와의 동거여부(간접 흡연 노출)와 RBD 사이에도 유의한 상관관계는 없었다.

두부외상 환자군에서 대조군보다 두부외상의 과거력이 더 많았다(OR=1.59, $p=0.037$) (table 3). 의식소실의 기간이 짧았던 군과 길었던 군의 교차비는 유사하였다(전체 두부외상=1.59, 의식소실 ≥ 5 분=1.49). 두부외상은 신경변성의 잠복기와 연관성(신경변성질환의 잠복기 환자들에서 낙상의 위험이 증가)이 있을 수 있어 보고된 두부외상이 RBD군에서 더 가까운 시일 안에 발생하였는지 평가하

	RBD (n = 347)	No RBD (n = 347)	Unadjusted OR	Adjusted OR ^a (95% CI)
Head injury with unconsciousness, %	19.3	12.7	1.68 ^b	1.59 (1.03-2.46) ^b
Head injury hospitalized, %	8.8	7.5	1.19	1.06 (0.60-1.87)
Head injury: unconscious >5 min, %	7.8	5.1	1.70	1.49 (0.74-3.00)
Head injury: when (no. years ago), mean \pm SD	33.6 \pm 21.2	33.1 \pm 19.7	NA	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; NA = not applicable; OR = odds ratio; RBD = REM sleep behavior disorder.

^a Adjusted for age, sex, and center.

^b Significant OR.

	RBD (n = 347)	No RBD (n = 347)	Unadjusted OR	Adjusted OR ^a (95% CI)
Years of schooling, mean \pm SD	11.1 \pm 4.4	12.7 \pm 4.3	0.92	0.90 (0.87-0.94) ^b
Farming occupation, %	19.7	12.5	1.71 ^b	1.67 (1.08-2.59) ^b
Welding occupation, %	17.8	12.1	1.58	1.53 (0.98-2.40)
Teaching occupation, %	9.5	12.9	0.72	0.67 (0.41-1.09)
Health care occupation, %	11.5	10.9	1.06	1.18 (0.72-1.92)
Mining occupation, %	2.4	1.5	1.62	1.52 (0.48-4.79)
Rural living, %	51.3	46.7	1.28	1.23 (0.89-1.70)
Well water use, %	39.1	32.6	1.33	1.30 (0.93-1.82)
Years of well water (no = 0), mean \pm SD	7.0 \pm 12.6	5.9 \pm 12.1	1.01	1.01 (0.99-1.02)
Pesticide: regular occupational use, %	11.8	6.1	2.16 ^b	2.23 (1.24-4.01) ^b
Herbicide occupational, %	6.5	3.6	2.39 ^b	2.54 (1.05-6.16) ^b
Insecticide occupational, %	7.0	3.2	3.37 ^b	3.67 (1.42-9.30) ^b
Pesticide use: nonoccupational (any), %	48.9	52.5	0.85	0.82 (0.59-1.15)
Pesticide use: regular nonoccupational, %	12.4	11.3	0.99	1.04 (0.63-1.70)
Herbicide use (nonoccupational), %	31.6	30.5	1.06	1.06 (0.74-1.50)
Regular herbicide use, %	4.4	3.5	1.29	1.30 (0.56-2.99)
Insecticide use (nonoccupational), %	41.7	42.4	0.97	0.97 (0.70-1.34)
Insecticide regular use, %	8.9	7.8	1.17	1.26 (0.70-2.25)

Abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBD = REM sleep behavior disorder.

^a Adjusted for age, sex, and center.

^b Significant OR.

였다. 두부외상은 설문지 작성 평균 33.5년 전 발생하였고 이것은 두 그룹에서 비슷했다(환자군 =33.6±21.2, 대조군 33.1±19.7, $p=0.71$). 이것은 역의 인과관계가 그 효과를 잘 설명하지 못한다는 것을 의미한다.

교육과 직업 낮은 교육수준이 치매의 위험을 증가시키는 것¹⁸으로 알려져 있으므로 교육수준을 위험인자로 분석하였다(table 4). RBD 환자군은 대조군보다 낮은 평균 교육년수를 나타냈다(11.1±4.4년, vs 12.7±4.3, $p<0.001$). 또한 농업(OR=1.67, $p=0.022$)이 RBD와 관계가 있었으나 건강관리나 교육에 관계된 직업 및 생산과는 연관이 없었다. 용접은 경계선상의 관계(OR=1.53, $p=0.063$)가 있었다. 직업이 교육과 완전히 구분될 수 없기 때문에 직업의 회귀 분석모형에 교육을 추가하였고 RBD와 농업은 통계학적으로 경계선상의 유의성을 나타냈고(OR=1.44, $p=0.10$), 교육은 통계학적으로 유의하였다(OR=0.91, $p<0.001$).

농약노출 농약노출은 파킨슨병에서 잘 알려진 위험인자¹⁹이기 때문에 직업적이거나 비직업적 농약노출에 대해서 설문지로 평가하였다. 환자군에서 직업적 농약노출이 더 높게 나타났다(OR=2.23, $p=0.008$). 교차비는 자가 보고한 제초제 노출보다 살충제 노출이 더 높은 것으로 나타났으나(3.37, $p=0.006$ vs 2.39, $p=0.039$) 신뢰구간이 겹쳤다. 비직업적 농약노출에는 차이가 없음을 확인하였다(48.9% vs 52.5%, $p=0.26$). 그러나 이러한 사실을 분석하는 데 있어 비직업적 노출의 규모가 작다는 것은 중요하다. 제초제의 경우 12.7% (전체의 4%)에서만 10번 이상의 노출이 있었고 살충제의 경우 19.8% (전체의 8.2%)에서 10번 이상의 노출이 있었다. 농업은 직업적 농약 사용의 보고와 연관이 있었다: 66.7%의 직업적 농약 사용자들이 과거 농업에 종사하였다고 보고하였다.

지방 거주/우물물 환자군에서 지방 거주 및 우물물 사용 빈도가 대조군보다 높게 보고되었으나(지방 거주 OR=1.23, $p=0.20$, OR=1.30, $p=0.12$), 지방거주와 우물물 사용과 RBD 사이에 통계학적으로 유의한 상관성은 없었다.

3. 민감도 분석: 대조군

대조군의 차이에 따라 분석 결과가 결정되는지 확인하기 위해 두 그룹의 대조군으로 민감도 분석을 시행하였다. 아래 선택된 위험인자에 대해 개별적으로 분석을 시행하였다: RBD 환자와 정상 지원자, 다른 수면 센터 환자, 수면무호흡 환자를 제외

한 모든 대조군 비교(table e-1). 흡연, 두부외상, 농업과 용접에 대해서는 정상 지원자를 비교하였을 때 환자군을 다른 수면 센터 대조군과 비교하였을 때보다 교차비의 규모가 크게 나타났으나 교차비는 모든 대조군 종류에서 같은 방향으로 나타났다. 수면무호흡 환자를 제외한 것이 결과를 크게 바꾸지는 않았다.

고 찰

특발성 렘수면 행동장애의 위험인자에 대한 다기관 환자-대조군 연구에서 두부외상, 직업적 농약노출, 낮은 교육수준, 농업 그리고 흡연이 RBD의 잠재적 위험인자라는 것으로 나타났다.

특발성 렘수면 행동장애는 흔하지 않은 질환으로 독립적인 수면 장애이며 시누클레인 매개의 신경변성 질환의 잠복기 표지자이기도 하다. 신경변성질환에서 RBD는 병태생리학적으로 다르고 위험인자가 다른 특별한 아형을 나타낼 수도 있다. 이 연구의 목적은 RBD의 환경적 위험인자를 평가하는 것이며, 특히 이미 파킨슨병과 치매의 위험인자로 알려진 것에 대해 평가하는 것이다. RBD와 치매 및 파킨슨병에서 유사한 위험인자가 있다는 것을 발견하였다. 두부외상, 직업적 농약노출, 농업은 파킨슨병과 관계가 있다.¹⁹ 낮은 교육수준, 두부외상과 흡연은 치매와 관계가 있다.^{18,20,21} 반대로, 중요한 차이가 있는데 카페인 비섭취는 환자대조군 연구와 전향적 코호트 연구에서 파킨슨병과 지속적이면서 강한 상관관계가 있어서 커피 섭취자에서 파킨슨병의 비교위험도는 0.6으로 나타났다.¹⁷ 그러나, RBD와 카페인 사이에는 유의한 관계가 없었다. 비흡연 상태와 파킨슨병의 위험도¹⁷는 일반적으로 관계가 있었으나 흡연과 RBD 사이에는 상반된 관계가 있었다.

RBD와 교육의 관계는 설명하기가 어렵다. 낮은 교육수준과 치매의 위험도는 환자대조군 연구 및 전향적 코호트 연구에서 강한 상관관계가 있음이 보고되었다. 이 효과의 기전은 불명확하지만 자주 이용되는 설명 중 하나는 높은 교육수준의 환자는 경도 치매를 보상하게 되어 발현이 늦어진다는 것이다. 그러나 이러한 경우 치매의 진단 전 표지자 역시 교육과 관계된다. 이런 맥락에서 보상적 설명은 적용할 수 없으며, 우리 연구는 인지 보상에 대한 설명은 교육과 치매의 관계를 완전히 설명하기는 부족하다는 것을 제시한다. 물론, 다른 가능한 이유들이 있는데, 선택편의(selection bias) (예, 교

육은 꿈의 내용을 조정하여 임상적 발현을 변화시키게 된다)로 인한 발현의 인위성, 위험도를 증가시키는 평가되지 않은 직업을 가지게 하는 낮은 교육수준, 그리고 측정되지 않은 변수들로 인한 혼란이 포함된다.

대조군 종류에 따라 구분된 민감도 분석은 흡연, 두부외상, 농업과 용접이 다른 수면 센터 대조군과 비교했을 때보다 정상 지원자 대조군과 RBD를 비교했을 때 질환과 강한 상관성을 보인다는 것을 발견하였다. 이것은 이러한 위험인자의 효과가 건강한 지원자로 설명될 수 있음을 제시한다. 의학 연구에 자발적으로 지원한 사람들은 더 건강하고, 의욕이 있고 긍정적인 생활양식을 가지고 있다. 그러나 다른 설명도 있는데 예를 들면, 어떤 수면질환은 RBD의 위험인자와 유사한 위험인자를 가지며 수면 대조군이 이용될 때 이것을 압도하게 된다.

이 연구의 몇 가지 제한점이 있다. 연구는 단면 연구이고 모든 단면연구에서와 같이 회상편의(recall bias)가 있을 수 있다. 이것은 전임상 단계의 치매 환자에서 특히 중요한 점이다. 이를 완화시키기 위해 간병인에게 참여를 요청하였으나 많은 간병인들이 참가하지 않았다(13%의 RBD 환자가 혼자 거주함). 표본이 다양하지만(10개 나라), 모든 RBD 환자들은 임상 수면 센터에서 추출하였다. RBD가 있지만 수면센터를 방문하지 않은 환자가 있을 것이고 이들은 수면 센터를 방문한 사람과 다른 위험인자를 가질 수 있다. 이러한 잠재적인 선택편의를 최소화하기 위해서는 인구기반 표본추출이 이상적이지만 현재 특발성 렘수면 행동장애에 대한 인구기반 표본은 없다. 현재의 분석은 시험적(즉, RBD에 대한 환자-대조군 연구는 없었다)이기 때문에 다중비교(multiple comparisons)를 위한 수정은 시행하지 않았고²²; 어떤 양성 결과는 단순히 우연일 수도 있다. 설문지는 다양한 언어로 번역하였고 초본 또는 번역된 설문지에 대한 검사-재검사 신뢰도는 평가하지 않았다. 대조군을 선택할 때 나이와 성별을 맞추었고 이것은 나이와 성별이 위험인자라는 것을 확신하지 못했다는 것을 암시한다; 그러나 이러한 위험인자는 확실히 알려져 있고(적어도 수면 클리닉에서는), 중요한 잠재적 변수를 적절히 맞춘 대조군 표본을 이용하여 알려지지 않은 위험인자에 대해 평가하는 것이 더 중요하다고 생각하였다. 이 연구에서 특발성 렘수면 행동장애가 있는 환자의 위험인자와 파킨슨병의 알려진 위험인자에는 차이가 있다는 것을 발견하였다—RBD 상태에 따라 PD나 DLB의 위험인자가 다른

가에 대해서는 평가하지 않았지만 이것은 상당히 흥미로울 수 있다. 또한 이 연구는 수면에 관심이 있는 수면 센터들에서 환자를 모집한 것이므로 일반 인구에서 발견되는 RBD 환자 연구로 일반화하기에는 불완전하다. 마지막으로, 표본 크기가 비교적 크지만, 특히 낮은 유병률을 가지는 위험인자의 작은 차이를 발견하기에는 부족하다. 또한 여성이나 50세 이하의 소규모 하위그룹의 위험인자를 평가하기에도 부족하다.

결론적으로, 우리는 두부외상, 직업적 농약노출, 낮은 교육수준, 농업 그리고 흡연을 포함한 특발성 렘수면 행동장애의 잠재적인 환경/생활양식의 위험인자를 발견하였다. 이 위험인자들의 일부가 PD 및 치매의 위험인자와 유사하지만 중요한 면에서 다르기 때문에 RBD는 독립적인 위험인자를 가진다고 제시한다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R.B. Postuma was responsible for drafting the manuscript, study concept, acquisition of data, and analysis and interpretation of data. C. Wolfson was responsible for study concept, interpretation of data, and revision of manuscript. A. Pelletier was responsible for interpretation of data and revision of manuscript. J.Y. Montplaisir and Y. Dauvilliers were responsible for acquisition of data, analysis of data, and revision of the manuscript. W. Oertel, A. Iranzo, L. Ferini-Strambi, I. Arnulf, B. Hogl, R. Manni, T. Miyamoto, G. Mayer, K. Stiasny-Kolster, M. Puligheddu, Y. Ju, P. Jennum, K. Sonka, J. Santamaria, M.L. Fantini, M. Zucconi, S. Leu-Semencescu, B. Frauscher, M. Miyamoto, M. Terzaghi, M. Miyamoto, M. Unger, and V. Cochen De Cock were responsible for acquisition of data and revision of the manuscript.

DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received August 31, 2011. Accepted in final form December 29, 2011.

REFERENCES

1. Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder: a treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987;257:1786–1789.
2. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424–432.
3. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770–2788.
4. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–577.
5. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388–393.
6. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk

- of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296–1300.
7. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1048–1054.
 8. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39–47.
 9. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2008;23:1665–1672.
 10. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Massicotte-Marquez J, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1117–1121.
 11. Onofrij M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: clues to separate origins. *J Neurol Sci* 2006;248:143–150.
 12. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40–45.
 13. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord Epub* 2011.
 14. American Academy of Sleep Disorders. *International Classification of Sleep Disorders–2*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Disorders; 2005.
 15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
 16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
 17. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276–284.
 18. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26:226–232.
 19. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:297–309.
 20. Anstey KJ, von SC, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:367–378.
 21. Van Den Heuvel C, Thornton E, Vink R. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. *Prog Brain Res* 2007;161:303–316.
 22. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing: when and how? *J Clin Epidemiol* 2001;54:343–349.