



Narcolepsy, How do We Manage it?

Hyun-Woo Kim, Jae Wook Cho

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

기면병, 어떻게 치료할 것인가?

김현우, 조재욱

양산부산대학교병원 신경과학교실, 의생명융합연구소

Received April 13, 2020

Revised May 11, 2020

Accepted May 13, 2020

Address for correspondence

Jae Wook Cho, MD, PhD
Department of Neurology,
Pusan National University
Yangsan Hospital,
20 Geumo-ro, Mulgeum-eup,
Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-55-360-2122
Fax: +82-55-360-2451
E-mail: sleepcho@pusan.ac.kr

Narcolepsy is a chronic neurologic disorder characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy arising from dysregulation of pathway controlling the wake and sleep states. Despite advances in our understanding of the pathophysiology of narcolepsy, to date, only symptomatic treatments exist for this disease. Especially in Korea, only limited medication for narcolepsy has been available. In general, psychostimulants such as modafinil, armodafinil, and methylphenidate were prescribed to improve wakefulness, and cataplexy was managed with antidepressants. Recently many new agents has been developed and widely used in the United States and European countries. Some of those medications are expected to be available in Korea soon. Education of lifestyle modification and regular naps are also important strategy for the treatment of narcolepsy. This review summarizes briefly current and future medication, and nonpharmacological management of narcolepsy as well.

J Sleep Med 2020;17(1):1-10

Key Words: Narcolepsy, Modafinil, Armodafinil, Pitolisant, Methylphenidate, Disorders of excessive somnolence.

서 론

기면병은 국제수면장애분류(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)에서 중추성 과다졸림증(central disorders of hypersomnolence)에 해당하는 만성적인 신경계 질환이다.¹ 야간 수면과 관계없이 낮에 과도하게 졸리는 주간과다졸림증이 대표적인 증상이며, 그 외 탈력발작, 입면시 환각, 수면마비 등 렘수면과 관련된 증상, 그리고 야간수면장애를 동반할 수 있다.² 유병률은 100,000명당 22~56명으로 전 세계적으로 드문 질환에 속하며,^{2,3} 우리나라의 경우 현재 희귀난치성 질환으로 지정되어 있다.⁴ 가장 최근의 ICSD third edition에서는 기면병을 표현형에 따라 Type I과 Type II로 나누었는데, Type I이 시상하부에 위치한 히포크레틴(hypocretin)의 소실로 인해 발생하는 것으로 알려져 있으나

Type II의 경우엔 아직 정확한 병태생리기전이 밝혀져 있지 않다.¹

기면병은 유전적 소인을 가지고 있는 사람에게면역기전이 작동하여 발병하는 자가면역 질환으로 생각되지만 아직까지 면역치로나 기타의 치료로 병의 완치를 기대하기는 힘들다. 현재 기면병의 치료는 완치보다는 불편함 없이 일상생활을 잘 영위하도록 도와주는 데 초점이 맞춰져 있다. 크게 약물적 치료와 비약물적 치료로 나눌 수 있는데, 약물치료가 우선적이며, 더불어 환자의 생활습관 교정(life style modification)과 규칙적인 낮잠 스케줄을 제시하는 비약물적 인지행동치료를 병행하는 것이 일반적이다. 본 종설에서는 현재 임상에서 바로 적용할 수 있는 약물과 곧 우리나라에 출시될 약물 및 외국에서 사용되어 좋은 효과를 보고 있는 약물을 소개하고자 한다. 아울러 기면병 환자에게 적절한 인지행동 치료에 대해서도 다루고자 한다.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

약물치료

기면병 치료 약물은 증상에 따라 다르게 선택한다. 환자의 일상생활에 지장을 주는 주된 증상인 주간과다졸림증과 탈력발작에 대한 약물치료로 나누어서 처방할 수 있다. 주간과다졸림증과 탈력발작은 환자의 삶의 질, 학습능력, 인간관계, 정신건강에 크게 영향을 끼치기 때문에 적절한 약물 선택으로 효과를 본다면 환자에게 많은 도움이 될 수 있으며 사회적 비용도 줄일 수 있다.⁵ 소듐 옥시베이트(sodium oxybate) 등 일부 약물들은 두 증상 모두에 효과가 있어 여러 약물을 복용하지 않아도 된다는 장점이 있다.

주간과다졸림증(Excessive daytime sleepiness)

우리 나라에서 기면병 치료에 허가를 받고 보험 적용이 가능한 약물은 현재 모다피닐(modafinil)과 아모다피닐(armodafinil)이다(Table 1). 외국 환자에 비해 치료제 선택의 폭이 상당히 제한적이라는 점은 무척 안타까운 일이다. 다행스럽게도 최근 여러 약물들이 개발되어 시판되기 시작했고, 국내에서도 곧 도입될 예정이라서 기면병 치료에 도움이 될 것으로 보인다(Table 2).

모다피닐

꽤 오랫동안 기면병의 치료제로 유일하게 사용되었던 약물로서, 미국에서는 1998년 U.S. Food and Drug Administration(FDA) 승인을 취득했으며 현재 미국과 유럽에서 Type I, Type II 기면병의 주간과다졸림증 치료에 처방할 수 있다.⁶ 국내에서는 2002년 기면병 치료제로 가장 먼저 승인받은 약물로서, 상품명 ‘프로비질(Provigil, JW Pharmaceutical, Seoul, Korea)’과 ‘모다닐(Modanil, Hanmi Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)’이 국내 시판 중이다. 작용기전이 복잡해서 아직 어떤 기전으로 주간과다졸림증을 줄이는지는 명확하게 밝혀지지 않았으나, 주로 도파민 위주의 모노아민계 시스템(monoaminergic system)과 기타 가바(gamma aminobutyric acid, GABA), 글루타메이트(glutamate) 시스템 등을 통해 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.⁷ 모다피닐은 매우 선택적으로 도파민 수용체에 부착하여 도파민 재흡수를 차단시킴으로써 세포 외 도파민 농도를 증가시켜 각성작용을 증진시킨다.⁸ 그러나 뇌간에서 근 긴장(muscle tone)을 조절하는 데 관여하는 아드레날린 효과가 거의 없어 탈력발작에는 효과가 없다.⁹ 반감기가 10~15시간이며, 혈중 최고 농도로 도달하는 시간은 2~4시간이지만 음식을 섭취하였을 경우 1시간 정도 늦추어질 수도 있다.⁶ 아침에 한 번 혹은 아침, 점심 두 번 복용해서 하루 200~400 mg의 용량을 시도해 볼 수 있다.⁶

이미 많은 연구에서 기면병 환자의 엠피스 졸림지수(Epworth Sleepiness Scale, ESS)를 감소시키고 각성유지검사(maintenance wakefulness test)나 다중입면잠복기검사(multiple sleep latency test)에서 수면잠복기가 연장되어 주간과다졸림증을 호전시키는 결과를 보여주었다.¹⁰ 또한 장기간 복용하였을 때 약물 의존성이나 심각한 부작용이 발생하지 않아 효과적으로 처방이 가능한 장점이 있다.¹¹ 기면병 외에 주간과다졸림증을 유발할 수 있는 폐쇄수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA)이나 특발성 과다수면증과 같은 다른 수면장애 환자를 대상으로 한 연구에서도 졸림증상의 효과적인 치료효과를 보여주었다.¹²

아모다피닐

모다피닐이 이성질체(isomer)로 R-과 S- 거울상체(enantiomers)를 가진 라세미 혼합물(racemic mixture)인 반면 아모다피닐은 반감기가 긴 R- 거울상체로만 이루어져 있다.¹³ Type I, Type II 기면병에 모두 사용할 수 있으며, 주간과다졸림증 호전뿐만 아니라 기억력과 집중력 향상, 그리고 피로감 감소 등 전반적인 임상증상의 향상을 기대할 수 있다.¹⁴ 하루 한 번 아침에 복용하며 유지 용량은 150~250 mg이다.⁶ 반감기가 10~15시간으로 모다피닐과 비슷하고 혈중 최고농도에 도달하는 시간도 비슷하지만, 최고농도 도달 후 S-이성체가 더 빠르게 제거되기 때문에 약효 지속시간이 모다피닐에 비해 더 길 수 있다는 장점이 있다.¹⁵ 기면병, 폐쇄수면무호흡(OSA), 교대 근무자들의 주간과다졸림증 치료를 위해 12개월 이상 장기간 복용하였을 때도 약효가 지속되고 심각한 부작용이 드물어 전반적으로 무리가 없는 결과를 보여주었다. 흔한 부작용은 두통, 비인두염, 불면증 등이 있다.

국내에서는 2018년 6월 ‘누비질(Nuvigil, Teva Handok, Seoul, Korea)’이란 상품명으로 출시되었다.

메틸페니데이트(Methylphenidate)

오랫동안 기면병 치료제로 사용되었으나 최근에는 기존 약물에 효과가 없거나 약할 때 이차적으로 선택하여 일차약제의 보조제 혹은 대체 사용을 권장하는 추세다.¹⁶ 치료제 선택의 폭이 좁은 국내에서는 모다피닐, 아모다피닐과 더불어 기면병의 주간과다졸림증에 사용할 수 있는 약물이지만 기면병 치료제로 공식적인 적응증을 인정받지는 못했다. 도파민 분비를 항진시켜 각성을 유발하므로 빈맥, 고혈압, 발한, 심계항진, 체중 감소, 식욕저하 등의 부작용이 나타날 수 있으며 장기 복용 시 내성이 나타나는 경우도 있다.⁶ 반감기가 2~7시간으로 짧고 복용 후 효과가 빨리 나타나는 것이 특징이며 하루 10~60 mg 용량을 2회에서 4회 정도 분복해서 복

용할 수 있다.¹⁷ 최근 메틸페니데이트에 비해 상대적으로 부작용이 적고 약효 지속시간이 긴 여러 약물들이 개발되면서 기면병과 관련된 임상연구는 활발하지 않지만 주간과다졸립

증의 호전을 기대할 수 있다. 소아보다 성인 환자에게 처방 시 약물 오남용의 가능성이 있으므로 세심한 추적관찰과 약물 용량 조절에 주의가 필요하다.¹⁸

Table 1. US FDA, EMA, and Korean FDS approval state of medications for narcolepsy

	US FDA	EMA	Korea FDS
Modafinil	O	O	O
Armodafinil	O	X	O
Methylphenidate	O	△ (only in some countries)	X (off-label)
Sodium oxybate	O	O	X
Pitolisant	O	O	X
Soliamfetol	O	X	X
Amphetamine	O	X	X
Venlafaxine	X (off-label)	X (off-label)	X (off-label)
Clomipramine	X (off-label)	X (off-label)	X (off-label)
Atomoxetine	X (off-label)	X (off-label)	X (off-label)

FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency, FDS: Ministry of Food and Drug Safety

Table 2. Medications for excessive daytime sleepiness

Medication	Mechanism	Characteristic	Dosage	Pharmacokinetics	Side effect
Modafinil	Weak DAT inhibitor Inhibits DA reuptake	Consider first	100–400 mg/day	T_{max} : 2–4 h (+1 h with food) $t_{1/2}$: 9–14 h Elimination: hepatic metabolism, mainly renal excretion	Headache, nausea, nervousness
Armodafinil	Weak DAT inhibitor Inhibits DA reuptake	Longer effective than modafinil	150–250 mg/day	T_{max} : 2 h (2–4 h with food) $t_{1/2}$: 15 h Elimination: hepatic metabolism, renal excretion (based on modafinil data)	Headache, nasopharyngitis, insomnia
Methylphenidate	DAT inhibitor Inhibits DA reuptake	Combination therapy with modafinil Risk of drug abuse and tolerance	10–60 mg/day	Standard formulation: T_{max} : 1–3 h, $t_{1/2}$: 3–4 h Elimination: hepatic metabolism, mainly renal excretion	Tachycardia, hypertension, chilling, palpitation, sleep disturbance
Sodium oxybate	Gamma-aminobutyric acid receptor B agonist	Not available in Korea Effective in cataplexy, sleep disturbance 4–8 weeks until maximum effect	4.5–9 g/day	T_{max} : 0.5–1.25 h, $t_{1/2}$: 0.5–1 h Elimination: widespread and hepatic metabolism No active metabolites	Nausea, dizziness, nocturia
Pitolisant	H3-receptor antagonist/inverse agonist	Not available in Korea Effective in cataplexy	18–36 mg/day	T_{max} : 3.5 h, $t_{1/2}$: ~20 h Elimination: hepatic metabolism, mainly renal excretion	Headache, impatience, anxiety, nausea
Soliamfetol	DAT and NET inhibitor Inhibits DA and NE reuptake	Not available in Korea	75–150 mg/day		Headache, nausea, nasopharyngitis, insomnia, dry mouth

DA: dopamine, DAT: dopamine transporter, NE: norepinephrine, NET: norepinephrine transporter, T_{max} : the time taken to reach the maximum concentration, $t_{1/2}$: elimination half-life

피톨리산트(Pitolisant)

피톨리산트는 기존의 기면병 약물과 달리 선택적으로 히스타민 H3 수용체에 결합하여 길항/반전(antagonist/inverse agonist) 작용을 일으키는 새로운 기면병 치료제다.¹⁹ 히스타민 뉴런은 청색반점(locus coeruleus), 다리뇌(pons), 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus), 그리고 앞뇌(forebrain)에 위치한 wake-promoting neuron을 흥분시켜 각성을 증진시키고 수면을 감소시키는 역할을 하는데, 피톨리산트는 시냅스전 H3 수용체에 작용하여 히스타민의 합성과 분비를 촉진시킨다.

대한민국 식품의약품안전처는 2018년 10월, 피톨리산트를 탈력발작을 동반하거나 동반하지 않는 성인의 기면병 치료를 위한 희귀의약품으로 지정했다. 먼저 2007년 유럽연합집행위원회에서 희귀의약품으로 지정되었으며, 유럽의약품안전청(European Medicines Agency)은 2016년에 와키스(Wakix, Bioprojet Pharma, Paris, France)라는 상품명으로 기면병 치료제 피톨리산트의 시판을 승인했다.²⁰ 미국에서는 2019년 기면병의 치료제로 미국식품의약국(FDA)의 승인을 취득했다.

Dauvilliers 등이 시행한 무작위위약대조 연구에서 피톨리산트가 위약보다 주간과다졸림증을 월등히 감소시켜 ESS를 낮추었으며 모다피닐과 동등한 효과를 나타내었다.²¹ 주간과다졸림증뿐 아니라 탈력발작을 75% 감소시키고 환각증상을 호전시키는 효과를 보인 연구 결과도 있어,²² 소디움 옥시베이트와 더불어 주간과다졸림증과 탈력발작 모두에 치료효과를 볼 수 있는 약물로 기대되고 있다.

피톨리산트는 반감기가 약 20시간으로 매우 길기 때문에 하루 한 번 아침에 복용하며, 용량은 9 mg부터 시작해서 36 mg 까지 사용할 수 있다. 부작용은 두통, 성급함(irritability), 불안, 구역이 보고되었는데 전반적으로 심하지 않아서 환자가 복용하기 용이한 것으로 알려져 있으며 약물남용의 위험성이 높지 않다.^{22,23} 따라서 기존의 뇌각성제에 부작용이 있어 사용하기 힘든 환자나, 심혈관계 문제로 뇌각성제 사용이 용이하지 않은 환자에게 시도해 볼 수 있다.²⁴ 그러나 아직 임상에서 장기적인 약물 효과에 대한 검증은 충분하지 않다.

솔리암페톨(Soliamfetol)

솔리암페톨은 최근에 개발되어 미국에서는 2019년 기면병 치료에 FDA 승인을 받았으며 폐쇄수면무호흡(OSA)의 주간과다졸림증에도 사용할 수 있는 약제다. 미국에서는 상품명 Sunosi(Jazz Pharmaceutical, Dublin, Ireland)로 시판 중이다.²⁵ 도파민과 노르에피네프린 재흡수 억제제로 도파민과 노르에피네프린의 신경세포 외 농도를 증가시켜 각성을 항진시킨다. 그러나 노르에피네프린의 재흡수를 억제함에도 불구하고 탈력발작에는 효과가 없어 기면병의 주간과다졸림증

치료에만 사용할 수 있다.²⁶

하루 한 번 복용하며 일반적으로 기면병에는 75~150 mg, 수면무호흡의 경우엔 37.5 mg부터 시작하여 150 mg까지 증량해 볼 수 있다. 최근 연구에서는 300 mg까지 증량해서 복용하였을 때 각성유지검사에서 수면잠복기를 늘리고 ESS를 현저하게 낮추는 효과를 보였을 뿐만 아니라,²⁷ 건강관련 삶의 질(health related Quality of Life) 지수 중 육체적 요소의 점수의 유의한 향상과 활동장애의 감소, 그리고 수면관련 삶의 질 점수인 Functional Outcomes of Sleep Questionnaire short version이 상승함을 보여주었다.²⁸

신장으로 배설되므로 신부전 환자에게는 사용할 수 없으며, 크레아틴 청소율이 낮은 환자(<60 mL/min)에게 사용할 때는 용량을 낮춰야 한다. 1년간 장기 추적한 연구에서 지속적인 효과와 안전성을 보였으며, 흔한 부작용은 두통, 구역, 비인두염, 불면, 구강건조, 불안, 식욕저하 등이 있다.²⁹

소디움 옥시베이트(Sodium oxybate)

감마 하이드록시 부티레이트(gamma hydroxyl-butyrate)의 나트륨 염(sodium salt) 제형으로, ‘자이렘(Xyrem, Jazz Pharmaceutical)’이란 상품명으로 지난 2002년 성인 기면병 환자들을 위한 치료제로 출시되었으며, 주간과다졸림증 외에 탈력발작, 야간수면장애의 치료에도 사용할 수 있다. 그러나 아직 국내에 출시되거나 승인받지 못해서 현재 처방은 불가능하다. Gamma-aminobutyric acid B(GABA_B) 수용체 효현제로, 기면병 증상을 호전시키는 기전은 정확하게 알려지지 않았지만, 추측하건대 야간수면 동안 청색반점의 노르아드레날린성 신경(noradrenergic neuron)을 억제시켰다가 낮 동안 리바운드 효과로 각성을 향상시키는 것이란 가설이 있다.²⁴

대규모 임상시험에서 기면병 환자들의 주관적인 졸림증 개선과 수면검사서 각성 빈도의 감소 및 수면시간 연장 등 객관적인 지표의 향상을 보여주었다.³⁰ 특히 모다피닐과 함께 사용하였을 때 약효의 상승 효과를 보였다는 연구결과가 있다.³¹ 그러나 환자 스스로 액상을 물에 희석시켜 하루 복용 용량을 반으로 나눈 뒤 자기 전 한 번 복용하고 2~4시간 후 다시 깨어서 복용해야 하는 등 복용 방법이 까다롭고 최대 효과를 볼 때까지 3개월 정도의 기간이 필요하다는 단점이 있다.³²

탈력발작(Cataplexy)

탈력발작은 렘수면과 깊은 관련이 있는데 렘수면의 생성에는 콜린계 뉴런(cholinergic neuron)이 관여하지만 노르에피네프린과 세로토닌의 억제를 받는다. 따라서 노르에피네프린과 세로토닌의 농도를 증가시킬 수 있는 약물들을 치료

Table 3. Medications for cataplexy

Medication	Characteristic	Dosage	Mechanism	Side effect
Venlafaxine XR	Consider first Sudden interruption causes rebound symptoms	37.5–225 mg/day	5-HT and NE reuptake inhibitor	Nausea, somnolence, dry mouth, constipation
Fluoxetine	Inferior to other antidepressants in cataplexy inhibitory effect	20–60 mg/day taking in the morning	SSRI	Insomnia, headache, dizziness, tremor, nausea
Clomipramine	Various side effect Attempting when SNRIs are ineffective	10–200 mg/day, various	Monoamine (5-HT, DA, NE) reuptake inhibitor	Dry mouth, nausea, GI symptoms, insomnia, anorexia, constipation
Sodium oxybate	Consider first in US Effect on daytime sleepiness Not available in Korea	4.5–9 g/day	Gamma-aminobutyric acid receptor B agonist	Nausea, dizziness, nocturia
Pitolisant	Not available in Korea	18–36 mg/day	H3-receptor antagonist/inverse agonist	Headache, impatience, anxiety, nausea

SNRI: selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 5-HT: serotonin, NE: norepinephrine, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, GI: gastrointestinal

제로 사용할 수 있다(Table 3).

아직 미국 FDA에서 기면병의 탈력발작 치료제로 승인받은 약물은 소듐 옥시베이트밖에 없으나 임상적 경험을 바탕으로 벤라팍신(venlafaxine)을 비롯한 항우울제가 많이 쓰이고 있으며,² 우리나라의 경우 항우울제 외엔 선택의 여지가 없는 상황이다. 주로 사용되는 항우울제는 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 그리고 삼환계 항우울제가 있다. 그러나 이러한 항우울제들은 탈력발작 외의 다른 렘수면 증상인 입면 시 환각, 수면마비 등의 증상에는 크게 효과가 없으며, 성욕 감퇴, 야간수면장애 등을 유발할 수도 있다. 또한 갑자기 중단할 경우 반동으로 탈력발작이 심하게 나타날 수 있으므로 서서히 감량하면서 중단하는 것이 좋다.³³

선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)

탈력발작에 효과적이며 다른 항우울제에 비해 안전하게 사용할 수 있어 기면병 치료제로 많이 사용된다.³⁴ Venlafaxine이 대표적인데 주로 서방형 제형이 효과적이며 37.5 mg에서 시작해 225 mg까지 증량해 볼 수 있다.¹⁷ 대부분 복용 후 수일 내에 우울증 치료보다 낮은 용량에서부터 효과가 나타난다. 그 외 돌록세틴(duloxetine)이나 밀나시프란(milnacipran)을 시도해 볼 수 있다.³⁵

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)

탈력발작에 중요한 신경전달물질인 노르에피네프린에 대한 작용이 적기 때문에 탈력발작 치료 효과는 삼환계 항우울제나 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제에 비해 떨어진다.³⁶ Fluoxetine은 매우 긴 반감기가 특징으로 일반적으로 하루 20~60 mg 복용이 가능하다.

삼환계 항우울제

클로미프라민(clomipramine)이 대표적이며 세로토닌, 노르에피네프린과 더불어 도파민의 재흡수까지 차단하기 때문에 다른 약물에 비해 부작용이 많고 다른 약물과 상호작용이 흔히 일어나서 사용이 점차 감소하는 추세다. 용량은 50 mg에서 최대 125 mg까지 복용할 수 있다.

기 타

소듐 옥시베이트는 국내에서 사용이 불가하지만 미국에서는 기면병의 주간과다졸림증과 탈력발작에 모두 적응증을 받아 처방되고 있다. 어떠한 기전으로 탈력발작의 발생을 억제하는지 밝혀져 있지 않지만 많은 연구들에서 탈력발작을 감소시키는 효과를 확인할 수 있었다.^{37,38}

피톨리산트가 탈력발작 감소에 효과가 있었다는 연구 결과도 있으나 다른 연구에서는 플라시보에 비해서는 유의하게 탈력발작의 빈도를 감소시켰지만 모다피닐 복용군과는 큰 차이가 없는 결과를 나타내 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.²¹

Monoamine oxidase 억제제(inhibitor)인 셀레길린(selegi-

line)의 경우 세로 내 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린의 농도를 증가시키기 때문에 탈력발작의 치료로 사용되기도 하였으나, 부작용과 타약제와의 약물 상호작용이 많고 식이 제한을 해야 하는 등 사용이 까다로워 많이 사용되지 않는다.³⁹ 노르에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine reuptake inhibitor)인 아토목세틴(atomoxetine)과 리복세틴(reboxetine)이 탈력발작 빈도를 유의하게 감소시킨 증례보고나 파일럿 연구 결과가 있으며 리복세틴은 현재 2상 연구가 진행 중이다.⁵

어떤 약물을 먼저 선택할 것인가

약물을 선택할 때는 약물의 효과뿐만 아니라 부작용, 복용 방법, 오남용 위험성을 고려하고 환자의 정서적 상태, 직업, 기존에 복용하는 약물 등 특성을 파악하여야 한다. 일반적인 견해는 비슷하지만 학자들마다 조금씩 다른 가이드라인을 제시하고 있다. Barateau와 Dauvilliers는 주간과다졸림증을 치료하기 위해서는 모다피닐, 아모다피닐, 피톨리산트 혹은 소듐 옥시베이트와 같은 뇌각성제를 일차적으로 사용하고 메틸페니데이트를 2차적으로 사용할 것을, 탈력발작에 대해서는 소듐 옥시베이트 혹은 항우울제를 일차적으로 사용하는 것을 권장하였다.²⁴ Thorpy와 Bogan은 Type I이든 Type II든 기면병 환자의 첫 번째 약물로 소듐 옥시베이트를 제시하였으며, 약 보관이 힘들거나 타인의 오용이 염려되는 대학생 연령, 혹은 낮에 약 복용하기를 선호하는 경우엔 피톨리산트로 대체할 것을 제시했다.⁵ 피임약을 복용하는 여성의 주간과다졸림증 개선을 위해서는 상호작용이 적은 솔리암페톨이 모다피닐이나 아모다피닐보다 더 나은 선택이 될 수 있다.

2007년 미국수면학회에서 정식으로 발간한 가이드라인에서는 주간과다졸림증은 모다피닐을, 주간과다졸림증과 탈력발작을 함께 치료하고 싶을 땐 소듐 옥시베이트를 먼저 사용하는 것을 권장하였는데, 최근 개발된 약물들에 대한 정보가 아직 없다.⁴⁰

Kallweit와 Bassetti가 유럽의 수면기관인 유럽수면연구회(European Academy of Neurology, European Sleep Research Society), 그리고 유럽 기면병네트워크(European Narcolepsy Network)의 의견을 종합하여 마련한 가이드라인에는 주간과다졸림증에 대해 모다피닐/아모다피닐, 피톨리산트, 그리고 소듐 옥시베이트를 먼저, 탈력발작은 소듐 옥시베이트, 벤라팍신, 그리고 피톨리산트를 먼저 선택하는 것을 권장하였다.¹⁷

국내에서는 사용할 수 있는 약물이 한정적이므로 주간과다졸림증을 줄이기 위해서는 먼저 모다피닐 혹은 아모다피닐을 시도할 수 있다. 환자의 증상에 따라 모다피닐 200 mg 혹은

아모다피닐 150 mg을 아침 1회 복용하거나 모다피닐 100 mg을 아침·점심 2회 복용해 보고 반응을 보면서 증상을 고려한다. 모다피닐 혹은 아모다피닐의 효과가 부족하면 메틸페니데이트를 추가하고, 부작용으로 복용이 힘들 경우엔 대체해 볼 수 있다. 탈력발작 역시 현재로서는 항우울제밖에 처방할 수 없는데, 탈력발작에 가장 효과가 좋은 벤라팍신 처방정을 먼저 시도하고 효과가 부족하거나 부작용이 있을 경우 플루옥세틴이나 클로미프라민 등을 사용할 수 있다.

향후 등장할 치료들

현재까지의 기면병 치료는 호소하는 증상에 대응하는 대중적 치료였으나 신경생물학적 측면으로 기면병에 대한 많은 것들이 밝혀짐에 따라 그에 맞는 새로운 치료들이 시도되고 있다.

기면병이 히포크레틴 신경의 파괴로 발병하는 점에 착안하여 히포크레틴 혹은 히포크레틴 수용체 효현제(hypocretin receptor agonist)를 투여해 보기도 하였는데 이들이 혈관-뇌 장벽을 지나서 효과가 발휘되기 위해서는 말초혈액을 통해 과량의 히포크레틴-1이나 히포크레틴 효현제가 투여되어야 함이 확인되었다.⁴¹ 따라서 최근에는 히포크레틴-1이나 히포크레틴 효현제가 혈관-뇌 장벽을 뚫거나 효과적으로 뇌로 전달되는 다른 경로를 찾기 위한 노력이 진행 중이다. 히포크레틴 생성 세포를 이식하거나 히포크레틴 생성을 위한 유전자 치료들도 시도되었는데,⁴² 바이러스 벡터를 이용하여 인간의 만능줄기세포(pluripotent stem cell)에 프리프로-하이포크레틴(prepro-hypocretin) 유전자를 주입하는 시도는 심각한 부작용을 초래하기도 하고 기술적 어려움이 있어 계속 연구 중인 상태다.⁴³

Type I 기면병에서 시상하부의 히포크레틴 신경들을 선택적으로 파괴하는 자가면역질환의 과정이 진행된다는 사실이 밝혀지면서 면역글로불린을 이용한 면역치로도 시도되었다.⁴⁴ 증상 발생 초기에 자가면역 과정을 조절함으로써 올렉신 신경의 파괴 및 그로 인한 히포크레틴 결핍을 막아주어 증상 발생 초기의 환자들에게 적용할 경우 탈력발작에 효과가 있다고 보고되었다.⁴⁵ 나탈리주맙(natalizumab)이나 알렘투주맙(alemtuzumab) 등의 면역치료를 이용하여 낮 동안 졸림 및 탈력발작이 호전되었다는 보고도 있다.⁴⁶ 하지만 이러한 치료들은 대부분 소수의 사례들로만 소개되고 있어 앞으로 치료 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

비약물 치료

기면병은 전반적인 환자의 기능에 장애를 줄 수 있다.⁶ 주

간과다졸림증, 탈력발작, 입면 시 환각, 수면마비와 같은 기면병 증상으로 인해 직접적으로 장애가 발생하기도 하지만 그 외에 다양한 측면에서 어려움을 주기도 한다. 기면병은 만성적인 질환으로 환자와 가족들이 병을 지속적으로 대처하는 것이 쉽지 않으며, 업무와 관련된 어려움,⁴⁷ 졸음운전으로 인한 교통사고의 증가,⁴⁸ 성기능 장애,⁴⁹ 신경심리학적으로 반응시간이 증가되거나 수행능력이 저하되는 등 삶의 질이 전반적으로 감소하게 한다.⁵⁰ 또한 장기적인 약물 복용이 환자에게 신체적·정신적인 부담을 주기도 한다. 따라서 약물 치료를 통한 기면병 증상을 조절하는 것도 중요하지만 환자 교육과 생활습관 교정을 통해 수면장애뿐 아니라 환자 및 가족들에 대한 다방면으로의 관리가 중요하다.

기면병 환자들에게 적용하는 인지행동치료인 기면병 인지행동치료(cognitive behavioral therapy for narcolepsy)의 효과는 많은 연구에서 확인되었다.⁵¹⁻⁵³ 기면병 인지행동치료는 환자 스스로가 자신의 증상에 대해 정확히 인지하고 치료 순응도를 높이며, 적절한 약물의 종류와 복용 시기를 결정하고 적용할 수 있도록 해주고, 기면병의 증상을 본인이 조절할 수 있도록 도와줄 수 있다.

환자 교육

기면병은 대부분의 환자에게 비교적 생소한 병으로, 환자는 처음 진단 시 받은 질병에 관한 정보에 의지하기 때문에 초기 환자 교육은 매우 중요하다. 특히 기면병의 증상, 증상에 따른 생활 및 직업 활동에서의 주의점, 적절한 약물 및 행동치료 방법, 증상에 영향을 미칠 수 있는 생활습관 등에 대한 교육이 필요하다. 환자 자신뿐 아니라 환자 가족들에게도

기면병에 대한 올바른 교육이 필요한데, 환자의 증상을 관리하는 데 도움을 줄 뿐만 아니라 운전 중 잠이 들거나 갑자기 탈력발작이 일어날 수 있는 등 기면병의 증상이 환자의 안전에도 영향을 미칠 수 있음을 아는 것이 중요하기 때문이다.⁵⁴ 또한 청소년 환자들은 졸림증으로 인해 활동량이 적고 체중이 빠르게 증가하기 쉽기 때문에 카페인 섭취를 중단하고 과도한 탄수화물 섭취를 지양하여 영양적으로 균형 있는 식사를 하도록 교육하는 것도 도움이 된다.⁵⁵

행동치료

많은 행동치료 기법들이 소개되었는데 대표적인 행동치료는 규칙적인 수면시간과 낮잠 활용으로 주간과다졸림증상을 효과적으로 호전시키는 것이다(Table 4). 치료받은 적 없는 기면병 환자를 대상으로 한 연구에서 2시간 이하의 낮잠을 취하면 낮 동안 수면 발작의 빈도가 줄어든다는 것을 알 수 있었다. 또한 약물 복용과 함께 매일 2회 15분간의 낮잠과 밤 동안 규칙적인 수면시간 계획을 세우고 치료하였을 경우, 약물 단독으로 치료하였을 때보다 주관적인 주간과다졸림증 및 수면발작의 정도가 줄어드는 것이 확인되었다.⁵⁶ 하지만 긴 시간 동안의 낮잠은 상쾌하지 않고 오히려 졸음을 증가시킬 수 있으므로 낮잠은 30분을 넘지 않는 것이 좋다.

탈력발작이 생활에 크게 영향을 미치는 증상이라면 증상을 유발할 수 있는 감정을 스스로 대처할 수 있도록 교육하는 것도 도움이 된다. 체계적 둔감법(systematic desensitization)을 통해 탈력발작이 발생할 수 있는 시각적 자극을 점차 강도를 올려가며 제시하고 증상의 빈도와 강도를 확인하여 향후 환자가 증상을 발생시킬 수 있는 감정에 잘 대처할 수

Table 4. Behavior therapy for narcolepsy patients

Target symptom	Therapy	Method
Excessive daytime sleepiness	Sleep satiation	Detecting sleep satiation daytime sleep attack frequency to determine the degree of sleepiness using a sleep diary and sleepiness scales
	Scheduled naps	Take a nap at the strategical time 15 minutes naps at 12:30 p.m.-5:00 p.m. A nap of more than 30 minutes causes more sleepiness Individualized strategies
	Diet	Breakfast 1 to 2 hours after awaking up Lunch and dinner at the same interval after breakfast
Cataplexy	Systematic desensitization	Gradual exposure of stress visual stimuli identified by the patient to feel that his or her cataplexy has been relieved
	Stimulus control	Use reinforcer that maintains cataplectic behavior in a continuous manner until its effect is lost
Hypnagogic hallucinations and sleep paralysis	Imagery rehearsal therapy	Encourage positive imaginations of negative feelings associated with nightmares Describe the nightmare you experienced and create a new image of the nightmare

있도록 할 수 있다. 방법은 약간 다르지만 탈력발작과 관련된 감정을 유발하는 자극에 노출시켜 탈력발작을 발생시킨 후 증상이 없어질 때까지 지속적으로 유지하여 자극에 무감각해 지도록 하는 자극 조절(stimulus control)을 사용할 수도 있다.

악몽과 입면환각 및 수면마비를 호소하는 경우 심상재생 요법(imagery rehearsal therapy)을 사용해 볼 수 있다. 수면 중 부정적인 생각과 상상이 대부분 악몽으로 재현된다는 인식을 할 수 있도록 교육하고 깨어 있는 동안 심상에 대한 긍정적 상상이 악몽에 대한 심상을 변화시키도록 유도해 주는 방법이다. 수면 중 경험했던 악몽에 대해서 기술하게 하고 그 꿈에서 느꼈던 대상과 심상에 대해서 새로운 생각과 감정을 생성할 수 있도록 함으로써 향후 입면 환각이나 수면 마비가 발생하였을 때 환자가 적절히 대처할 수 있게 한다.

금주, 금연, 그리고 적절한 운동도 기면병 환자의 수면 조절에 도움이 된다고 알려져 있다. 음식 섭취 후 졸림증이 쉽게 발생하므로 기상 후 1~2시간 경과한 다음 아침 식사를 하고, 하루 세 끼 식사시간 간격을 동일하게 유지하는 것이 좋다.⁵⁷ 또한 근육 이완법(muscle relaxation)을 통해서 불안감을 관리하여 기면병의 증상이 악화되지 않도록 하거나, 자가 최면(hypnosis)을 통해 수면마비나 수면발작에 대한 불안을 줄이고 수면마비를 빨리 끝내는 방법도 여러 증례를 통해 보고되었으나 아직 이에 대한 체계적인 임상연구는 없다.

사회심리적 지도

기면병의 수면 증상 자체를 치료하는 것도 중요하지만 그에 못지 않게 환자와 가족 및 보호자가 가지는 사회심리적 장애 관리와 직업 상담 등도 중요하다. 소아, 청소년기에는 지능과 이해능력이 정상 수준이라도, 기면병 증상으로 인해 수행능력이나 집중도가 떨어져서 학업에 어려움을 겪는 경우가 많다.⁵⁸ 성인 환자들도 직업 생활에 있어서 기면병 증상 때문에 동기부여가 잘 되지 않고, 게으른 사람으로 오해를 받는 경우가 흔하다. 따라서 환자로 하여금 자신의 병을 이해하고 학업과 업무 중간에 적절한 휴식과 낮잠을 취할 수 있도록 하는 것이 도움이 된다.² 또한 단조로운 업무를 하게 되면 낮 동안 졸림이 악화될 수 있으니 피하는 것이 좋고 갑자기 발생한 기면병 증상으로 인해 다치지 않도록 위험한 업무에 종사하지 않도록 지도하는 것이 필요하다.

결론

보건의료빅데이터개방시스템의 자료 '질병 세분류 통계: 상병코드 G474(발작수면 및 허탈발작)'를 보면, 기면병으로 진단받은 국내 환자 수는 2013년 2,543명에서 꾸준히 늘어

2019년에는 5,528명이며 현재 약 7~8만 명의 환자가 있는 것으로 추산된다.⁵⁹ 그러나 완치시킬 수 있는 치료방법이 아직 없으며 폐쇄수면무호흡(OSA)이나 불면증 등 기타 수면장애에 비해 환자 수가 적기 때문에 수면의학계의 관심이 상대적으로 적은 편이다.^{2,3}

현재로서는 증상을 경감시킬 수 있는 적절한 약물요법과 생활습관 교정으로 정상적인 일상생활이 가능하도록 도와주는 치료를 해야 하는데 무엇보다도 약물의 효과적인 활용이 중요하다. 아직 국내에서 기면병 치료제로 사용할 수 있는 약물들이 많지 않고 증상에 따라 다양한 약물들을 처방해야 하기 때문에 각각의 약물들의 효과와 내성, 부작용 등 안전성, 비용, 오남용의 우려 등을 잘 파악하고, 환자 개개인의 특성을 고려하여 주의 깊게 처방할 필요가 있다. 아울러 외국에서 사용되고 있으나 국내 도입되지 않았거나 현재 개발 진행 중이거나 임상시험이 진행중인 약물들에도 수면의학자들이 많은 관심을 가져 향후 기면병 환자들에게 치료 약물 선택의 폭이 넓어졌으면 하는 바람이다.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

ORCID iDs

Hyun-Woo Kim <https://orcid.org/0000-0003-1653-7737>
Jae Wook Cho <https://orcid.org/0000-0002-2742-9136>

Author Contributions

Conceptualization: Jae Wook Cho. Supervision: Jae Wook Cho. Writing—original draft: Hyun-Woo Kim, Jae Wook Cho. Writing—review & editing: Hyun-Woo Kim, Jae Wook Cho.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100.
3. Ohayon MM. Epidemiology of narcolepsy. In: Bassetti C, Mignot E, Billard M. *Narcolepsy and hypersomnia*. New York: Taylor and Francis, 2007;125-132.
4. Han J. Pharmacotherapy for narcolepsy. *J Korean Sleep Res Soc* 2004;1: 15-19.
5. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Med* 2020;68:97-109.
6. Cho JW. Hypersomnolence. In: Kim JH, Sunwoo J, Song P, et al. *Sleep disorders: case-based learning*. Seoul: PanMun Education, 2020;197-226.
7. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33: 1477-1502.
8. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical

- implications. *JAMA* 2009;301:1148-1154.
9. Wisor JP, Eriksson KS. Dopaminergic-adrenergic interactions in the wake promoting mechanism of modafinil. *Neuroscience* 2005;132:1027-1034.
 10. Broughton RJ, Fleming JA, George CF, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49:444-451.
 11. Moldofsky H, Broughton RJ, Hill JD. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:109-116.
 12. Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, Schmidt-Nowara W. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest* 2003;124:2192-2199.
 13. Loland CJ, Mereu M, Okunola OM, et al. R-modafinil (armodafinil): a unique dopamine uptake inhibitor and potential medication for psychostimulant abuse. *Biol Psychiatry* 2012;72:405-413.
 14. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-774.
 15. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:613-623.
 16. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23:989-1004.
 17. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:809-817.
 18. Pauly V, Frauger E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, Micallef J. Patterns and profiles of methylphenidate use both in children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1215-1227.
 19. Syed YY. Pitolisant: first global approval. *Drugs* 2016;76:1313-1318.
 20. European Medicines Agency. Wakix (pitolisant). European Medicines Agency, 2019 Nov [cited 2020 March 25]. URL:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix#authorisation-details-section%202016>.
 21. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1068-1075.
 22. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:200-207.
 23. Li S, Yang J. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:79-84.
 24. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419875622.
 25. SunosiTM (solriamfetol) tablets, for oral use, CIV. Palo Alto: Jazz Pharmaceuticals, Inc., 2019.
 26. Baladi MG, Forster MJ, Gatch MB, et al. Characterization of the neurochemical and behavioral effects of solriamfetol (JZP-110), a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;366:367-376.
 27. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019;85:359-370.
 28. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Med* 2020;67:128-136.
 29. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020;43:zsz220.
 30. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, Mamdani M, Straus SE, Bahammam AS. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2012;8:451-458.
 31. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-946.
 32. Bogan RK, Roth T, Schwartz J, Milosavlsky M. Time to response with sodium oxybate for the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in patients with narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2015;11:427-432.
 33. Wang J, Greenberg H. Status cataplecticus precipitated by abrupt withdrawal of venlafaxine. *J Clin Sleep Med* 2013;9:715-716.
 34. Thorpy MJ. Update on therapy for narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:347.
 35. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy-clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:386-395.
 36. Swick TJ. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future. *Nat Sci Sleep* 2015;7:159-169.
 37. Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005;6:415-421.
 38. Lemon MD, Strain JD, Farver DK. Sodium oxybate for cataplexy. *Ann Pharmacother* 2006;40:433-440; quiz 581-582.
 39. Gowda CR, Lundt LP. Mechanism of action of narcolepsy medications. *CNS Spectr* 2014;19 Suppl 1:25-34.
 40. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705-1711.
 41. Mignot E, Nishino S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2005;28:754-763.
 42. Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol* 2017;152:89-113.
 43. Cochen De Cock V, Dauvilliers Y. Current and future therapeutic approaches in narcolepsy. *Future Neurol* 2011;6:771-782.
 44. Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:767-773.
 45. Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153.
 46. Kallweit U, Bassetti CLA, Oberholzer M, et al. Coexisting narcolepsy (with and without cataplexy) and multiple sclerosis: six new cases and a literature review. *J Neurol* 2018;265:2071-2078.
 47. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-1048.
 48. Donjacour CEHM, Mets MAJ, Verster JC. *Narcolepsy, driving and traffic safety*. New York: Springer, 2010;217-221.
 49. Naumann A, Daum I. Narcolepsy: pathophysiology and neuropsychological changes. *Behav Neurol* 2003;14:89-98.
 50. Zamarian L, Högl B, Delazer M, et al. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2015;16:45-51.
 51. Agudelo HAM. MN-123 multicomponent cognitive behavioral treatment efficacy for narcolepsy (MCBT-N). *Sleep Med* 2011;12:S55.
 52. Conroy DA, Novick DM, Swanson LM. Behavioral management of hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2012;7:325-331.
 53. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, Folli MC, Plazzi G. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath* [serial online] 2019 Jul [cited 2020 March 25]. URL: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01894-4>.
 54. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014;15:502-507.
 55. Filardi M, Pizza F, Antelmi E, Pillastrini P, Natale V, Plazzi G. Physical activity and sleep/wake behavior, anthropometric, and metabolic profile in pediatric narcolepsy Type 1. *Front Neurol* 2018;9:707.
 56. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385-391.
 57. Marin Agudelo HA, Jiménez Correa U, Carlos Sierra J, Pandi-Perumal SR, Schenck CH. Cognitive behavioral treatment for narcolepsy: can it complement pharmacotherapy? *Sleep Sci* 2014;7:30-42.

How to Manage Narcolepsy?

58. Van Schie MK, Thijs RD, Fronczek R, Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Dijk JG. Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. *J Sleep Res* 2012;21:390-395.
59. Health insurance review & assessment service. Healthcare Bigdata Hub, 2020 Jan [cited 2020 Apr15]. URL: <http://opendata.hira.or.kr/opc/olap4thDsInfo.do>.