

■ 심포지움

한국인 불면증의 실태와 치료의 최신지견

홍 승 철

가톨릭대학교 성 빈센트 병원 신경정신과

초 록

불면증은 성인인구의 약 삼분의 일 정도가 겪고 있을 정도로 흔하며 다양한 정신적 신체적 기능장애와 함께 사회적인 문제점을 야기하는 심각한 질환이다. 2001년도 국내에서 전국민을 상대로 시행한 수면장애의 역학연구 결과 일반인의 약 17%가 주 3회 이상 불면증상을 앓고 있는 것으로 조사되었으며 이러한 불면증상으로 인해 낮 동안의 작업효율감소, 집중력 장애, 기억력감퇴, 피로, 기분의 저조, 불안 등의 증상이 나타나는 것으로 나타났다. 본 강좌에서는 역학연구의 결과 및 불면증의 발생기전과 평가 및 치료방법(비 약물 및 약물학적 치료)에 대해 소개할 예정이다.

불면증은 다양한 원인에 의해 발생하며 성인인구의 약 삼분의 일 정도가 겪고 있을 정도로 흔하고 다양한 정신적 신체적 기능장애와 함께 사회적인 문제점을 야기하는 심각한 질환이다. 국내에서 가톨릭대대 홍승철교수, 스탠포드대학 오하이온 교수에 의해 2001년도에 시행한 불면증의 역학연구결과 약 17% 정도가 주 3회 이상 불면증상이 있는 것으로 조사되었으며 불면증상으로 인해 낮 동안의 작업효율의 감소, 집중력 장애, 기억력 감퇴, 피로 기분의 저조, 불안 등의 증상이 나타나는 것으로 나타났다.

본 란에서는 역학연구의 결과 및 불면증의 발생기전과 증상 및 비 약물 및 약물 치료 등에 대해 알아보 고자 한다.

불면증의 역학연구는 전국에서 15세 이상 남·녀 3719명을 대상으로 시행하였으며 스탠포드대학 오하이온 교수가 개발한 Sleep-Eval 시스템을 이용한 전화 인터뷰 방식으로 조사되었다. 연구결과는 1주일에 3일 밤 이상 1가지 이상의 불면 증상으로 충분한 수

면을 못 취하는 사람은 17%로 나타났다 불면 증상 유형별로는 잠들기가 어렵다고 호소한 사람은 4%로 조사되었으며 연령별분포를 보면 65세 이상에서는 7.5%로 가장 높았다. 또한 1주일에 3일 밤 이상 잠을 유지하기가 힘들다고 호소한 사람은 11.5%로 나타났 으며 아침에 일찍 깨어 다시 잠들기 어렵다고 한 유형은 1.8%로 조사됐다. 반면 충분한 시간을 잤는데도 개운치 않다고 호소한 사람은 4.7%였다. 전체의 약 5%는 2가지 유형이상의 불면증상이 있었다. 불면증상은 나이가 들수록 심해지는 경향을 보였으며 미국정신과학회 진단분류의 수면장애에 해당되는 사람도 약 8% 정도였다. 불면증을 호소한 사람 중 수면부족으로 낮 시간에 육체적 피로를 느끼는 사람은 44.9%로 나타났으며 41.3%는 정신적 피로가 있는 것으로 나타났다. 또한 기억력 감소는 19.0%, 업무효율감소는 37.6%에서 나타났다. 수면부족으로 인한 정서변화는 우울한 기분을 호소한 사람이 21%, 조바심을 느끼는 사람은 17.2%였다.

한편 불면증 치료나 불면증으로 인해 진료를 받은 경우는 불면증에 시달리는 사람들 전체의 5%미만이며 나머지는 자가치료나 알코올 등에 의존하는 것으로 나타나 적절한 진단과 치료가 필요함이 드러났다.

불면증이 발생하는 여러 가지 경우를 살펴보면 첫째, 수면과 각성간의 균형이 깨지는 것으로 대부분의 사람에서 종종 밤에 잠을 자지 못하는 것은 흥분, 긴장, 걱정을 반영한다. 그러나 어떤 불면증 환자들은 완전히 이완되어 있으면서도 대뇌의 수면조절기관이 취약하기 때문에 잠을 잘 자지 못할 수 있다.¹⁾ 둘째는 여러 요인의 상호작용으로 일어나는데 보통 환자들은 감정적으로 연관된 사건을 계기로 불면증을 호소한다. 셋째는 불면증은 사건 동안 학습된 요인에 의해 지속된다. 네 번째는 나이가 들고 내과적인 질환이 있는 환자에서 잠들기가 힘들고 불면증을 호소하는 경우가 일반적이다. 게다가 수면에 문제가 있는 환자에서 약물 및 물질 남용과 정신 질환을 수면 장애와 감별하는 것은 어렵다.

불면증이 있는 환자를 평가하는 첫 단계는 기간을 알아보는 것이다. 불면증의 지속 기간이 원인과 치료에 단서를 제공하기 때문이다. 일시적(수 일)이고 단기간(수 주)의 불면증은 명백한 감정적인 문제나 질환과 관련되어 있다. 이런 단기 불면증에서는 수면 위생을 검토하는 것이 필요하고 단기간의 상담치료가 적당할 수 있다. 이런 환자들은 건강하고 일상적인 작업을 수행할 수 있기 때문에 잔류 약물 효과가 없어야 한다. 만약 약이 처방되면 우선 최소량이 투여되어야 한다. 적당량이 정해지면 약물을 증량 하지 말아야 한다. 약물의 투여는 갈등이 해결될 때까지로 제한되어야 한다.

반면 만성적인 불면증은 치료하기가 더욱 어렵다. 선천적으로 알게 잔다던가 나이와 연관된 수면의 분절이나 불안 또는 우울증 경향과 같은 요인이 불면증에 취약하게 하는 소인이 된다. 가족의 사망이나 고통스러운 내과적 문제와 같은 유발요인이 일어날 수 있다. 환자가 이런 스트레스 사건을 당하면 일시적인 불면증이 생길 수 있다. 불면증이 생긴 몇 주 후에는 불면증상을 더욱 강화하는 반응 때문에 또는 좋지 않은 수면 위생으로 인해 유발 요인이 사라진 후에도 불면증이 지속된다.²⁾ 만성적인 불면증을 치료하는 데에는 세 가지 요소가 있다: (1) 수면 위생을 검토하고

(2) 최근에 추가되거나 중단된 약물을 검토하고 (3) 행동 치료를 검토하는 일이다.

다음에는 불면증을 나타내는 다양한 진단에 대해 알아보려고 한다. 첫째는 적응성 수면 장애로서 종종 일시적인 또는 단기 불면증이라고 불리며 상황적인 스트레스가 일시적으로 수면을 방해할 때 나타나는 가장 흔한 수면 장애이다. 잠들기가 어렵고 빈번하게 자다 깨거나 아침 일찍 일어난다.

불면증이 수일간 지속되면 환자에게 필요로 하는 휴식을 주고 잘못된 강화와 학습으로 만성적인 불면증으로 진행되는 것을 막기 위해 순환의 고리를 끊어 주는 것이 필요하다.

둘째는 정신-생리적 불면증으로 수면을 방해하는 신체화된 긴장과 잠을 못 잘 것이라는 두려움 때문에 나타난다. 불면증은 스트레스가 지속되는 사람에서 시작되는 데 평소에는 적당하게 자지만 스트레스 전에는 잘 자지 못한다. 좋지 않은 수면 위생이 스트레스 동안 발생하고 스트레스 사건이 끝난 후에도 지속된다. 이런 경우 긴장, 불안, 우울증은 그러한 불면증에서 명백하지만 정신과적 진단을 내릴 만큼 심각하지는 않다

지속적인 정신 생리적 불면증은 그 문제가 습관과 강화에 기초하므로 행동 기법으로 치료가 잘 된다. 만약 불안과 긴장이 있으면, 이완 요법이 효과적일 수 있다.³⁾ 만약 침실의 자극이 강화된 각성을 유발한다면 자극-조절 치료가 효과적이다.⁴⁾ 좋지 않은 수면 위생은 직접 교정될 수도 있고 수면시간을 줄임으로써 치료될 수 있다. 만약 심리적인 문제라면 정신 치료가 유용할 것이다.

셋째로 수면 상태 오인은 수면 방해의 객관적인 증거 없이 불면을 호소하는 장애이다. 현재의 기구들로는 이런 환자의 문제나 수면의 건강 염려증인 이런 증상을 적절하게 규명하지 못한다. 약물은 이런 환자들에게 적절하지 못하다.

넷째로 부적절한 수면 위생은 일상 생활 양식에서 좋은 수면-각성 습관을 촉진하기 위한 행동이 일정하지 않을 때 발생한다. 종종, 환자의 침실에서의 활동이 각성을 촉진한다. 알코올, 카페인, 니코틴의 섭취가 수면을 방해할 수 있다. 스트레스나 흥분, 자기 전에 하는 과격한 운동, 집중적인 정신 작업, 파티에 참석하는 것 등은 수면을 유발시키기보다는 각성상태를

유발시키는 경향이 있다. 일단 불면증이 생기면 환자는 이를 극복하기 위해 여러 가지 행동을 할 수 있다. 하지만 이런 행동들(일찍 잠자리에 들기, 늦게까지 잠자리에 머물기, 아무 때나 낮잠 자기 등)은 실제로 문제를 악화시킨다.

다섯째로 특발성 불면증은 선천적으로 적절한 수면을 취할 수 없는 상태로 평생 지속된다. 다른 불면증 환자들과 비교했을 때 이들은 잠드는데 걸리는 시간이 더 길고, 수면량도 적고, 불분명한 REM(rapid eye movement) 수면이 더 자주 나타난다.⁵⁾ 특발성 불면증 환자들은 연성 신경학적 손상, 즉 운동 항진증, 난독증, 혹은 주의력 결핍장애 등을 보일 수 있고, 비전형적 뇌파소견(의의는 아직 알려지지 않았음)이라든지 아직은 알려지지 않은 수면-각성계에서의 신경학적 손상이 있을 수 있다. 특발성 불면증은 지속성 정신 생리적 불면증과 유사하나, 수면-각성계의 기본적인 불균형이 훨씬 심각하다.⁶⁾

여섯째로 하지 초조증(restless leg syndrome)은 환자가 깨어있거나, 쉬고 있을 때 나타나는 다리의 불쾌한 감각을 특징으로 하는 질환이다. 이런 감각은 장딴지근육 깊은 곳에서 발생하며, 때로는 허벅지, 무릎, 팔 등에서도 나타날 수 있으며, 다리를 격렬하게 움직임(예를 들어 걷기)으로써 경감시킬 수 있다. 증상은 오직 휴식 중에만 나타나며, 흔히 잠들기 직전에 나타난다. 비록 극소수의 경우 운동신경원질환과 관련되어 있지만⁷⁾ 다른 경우는 부적절한 순환, 철분 결핍(예를 들어 빈혈), 엽산이나 다른 비타민의 결핍, 카페인중독 및 다양한 질환들(요독증, 당뇨병성 신경병변, 상피암, 급성 소아마비)과 관련이 있고, 대부분의 경우는 원인을 알 수 없다.⁸⁾ 그러므로 광범위한 신경학적 검사가 필요할 수도 있다.⁹⁾ 이병은 나이가 들면서 점점 심해지고 수면박탈 후 혹은 임신 중에 악화된다. 약 1/3에서 가족력이 관찰된다.¹⁰⁾ 일곱 번째로 주기적 사지운동증(periodic limb movement, PLM)은 수면 중 반복적으로 나타나는 고도로 정형화된 사지운동을 특징으로 한다. 이 운동은 때때로 부분각성이나 각성과 연관되나 대부분의 환자들은 사지의 움직임을 알지 못한다. 이 증상은 여러 내과적 상태(예를 들어 만성 요독증)와 연관이 있거나 이에 의해 유발된다. 삼환계 항우울제와 단가 아민 산화효소 억제제(MAOIs)가 이 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있

며, 여러 약물(예, 항경련제)의 금단도 마찬가지다. 하지초조증(restless leg syndrome)증상이 있는 거의 모든 환자들이 주기적 사지운동증을 보이지만, 모든 주기적 사지운동증 환자가 하지 초조증 증상을 보이는 것은 아니다. 여덟 번째로 약물의존성 수면장애는 어떤 약물(처방된 약물, 혹은 처방 없이 살 수 있는 약물, 사회적 약물)의 복용에 의해서 생긴다. 많은 약물이 불면증을 유발하는데, 예를 들어 각성제나 다량의 기관지 확장제, 스테로이드, 알콜 등이 그렇다. 중추신경 억제제나 자극제로 분류되지 않은, 흔하게 사용되는 약제들도 수면을 방해한다(예를 들어, 항대사제, 갑상선 호르몬 제제, 단가 아민 산화효소 억제제, 경구 피임약 등). 신경안정제나 마리화나, 코카인의 중단 후에도 수면장애가 나타난다.¹¹⁾ 어떤 약물의 수면방해작용은 개인에 따라 매우 특이하게 나타난다. 또한 약물을 습관적으로 복용하거나 약물에 중독된 환자들은 어떤 문제를 해결하기 위해서 약을 먹기보다는 그냥 약을 먹는다. 이들에 대해서는 수면 문제가 아닌 약물중독에 대한 치료에 중점을 두어야 한다.¹²⁾

만성 알콜 중독자들은 조로(早老)된 수면양상을 보인다.¹³⁾ 이들의 수면은 얇고 자주 깨며, 낮동안의 심한 졸리움을 느낀다. 계속 내버려두면 수면은 거의 사라지고 지속적인 수면박탈에 의해 결국에는 진전 섬망에 이르게 된다.¹⁴⁾ 금단과 함께 불면증, REM 수면의 증가가 흔히 나타난다.¹⁵⁾ 아홉 번째로 환경적 수면장애는 피로운 환경적 요인의 결과로 나타난다. 이런 문제에 대한 치료에 있어서 치료의 핵심은 원인이 되는 환경적 조건을 알아내는 것이다. 환경적 원인은 열, 추위, 소음, 빛, 같이 자는 배우자나 애완 동물의 움직임, 위험상황, 갓난아기나 병자에게 주의를 기울여야 하는 경우 등이다.

다양한 원인에 의한 불면증의 치료방법으로는 수면 위생의 강화와 행동 및 인지치료가 중심이 되는 비약물학적 치료와 약물학적 치료이다.

수면위생은 매우 개인차가 크다. 어떤 이의 수면에는 매우 효과 있는 방법이 다른 이에게는 불면의 원인으로 작용할 수가 있다. 예를 들어 불면증환자의 약 80%는 낮잠을 안자는 것이 밤 수면을 더 잘 오게 한다. 하지만 약 20%의 불면증환자는 짧은 낮잠을 자는 것이 밤 동안의 수면에 도움이 되는데, 이는 아

마도 낮잠을 자고 난 후에는 수면에 대해 필사적이지 않기 때문에 밤에 잠을 청하는 것에도 조금 더 편안하기 때문일 것이다. 이러한 큰 개인차 때문에 수면 문제의 해결책을 찾는 데에는 치료자로서 환자와 함께 환자의 수면문제를 살펴보아야 한다. 하나의 수면 위생 변수를 바꾸기 전과 후 최소한 일주일간의 수면 일지를 기록해야한다. 예를 들어, 환자가 낮잠을 자지 말도록 요구받았다면, 1주일간 이에 대한 수면일지를 기록해야한다. 다음주에는 매일 짧은 낮잠을 자도록 한 후 수면일지에 밤 동안의 수면에 대해 기록시킨다. 두 주간의 수면일지를 비교하면 낮잠이 필요한지의 유무를 알 수 있게 된다. 결과가 의심스러울 때는 분명한 결과를 얻을 때까지 기록을 반복해야한다.

각각의 수면위생규칙을 환자에게 적용하기 전에 반드시 위와 같은 조사를 해야한다.

다음은 인지 행동 치료에 대해 논의하고자 한다. 첫째는 이완요법으로 일반적으로 이완요법이 환자의 수면유도에 도움이 된다는 수많은 연구가 있다.¹⁶⁾ 이완기법의 종류를 기술하는 것은 중요하지 않을 것으로 보이나, 여러 가지 방법 중에서 점진적 이완법, 명상, 자기최면, 근전도 바이오피드백이 효과적인 것으로 알려졌다. 하지만 불면증환자들은 자가조절이 실패했을 때 잠들기 전 잠깐 사이에 자동적으로 적용할 수 있도록 기법을 완전히 익혀야한다.

대부분의 불면증 환자가 근육긴장을 보이지만 모두 그런 것은 아니다. 근육긴장이 없는 불면증 환자에게 이완기법을 가르치면 오히려 수면에 악영향을 끼친다.¹⁷⁾ 둘째는 자극조절기법으로 이 치료의 목적은 잠을 방해하고 깨기 쉬운 침실자극을 더 빨리 잠들 수 있는 자극으로 재조정해주는 것이다. 환자가 잠에서 깨고, 잠을 방해받는 상황에서도 침대에 누워있는 등의 침실을 “잘못사용”하고 있을 때 이 기법을 사용할 수 있겠다. Bootzin이 이런 기법을 시작했으며, 다음의 규칙을 제시하였다.⁴⁾ (1) 졸릴 때만 침실로 가라. (2) 침대는 수면에만 사용하라; 즉, 침대에서 독서나 TV 시청, 식사 등을 하지 말라. (3) 잠이 안 오면 일어나서 다른 방으로 가라; 정말로 졸릴 때 다시 침실로 가라; 만약 잠이 쉽게 오지 않으면 다시 침실을 벗어나라. 이런 행동의 목적은 침실 하면 빨리 잠드는 곳이라는 것을 연상시키게 하는 것이다. (4) 위의 제 (3) 단계를 밤새도록 해야할 수도 있다. (5) 밤 동

안에 얼마나 잤는지에 상관없이 일정한 시간에 자명종을 맞추고 일어나라. 이렇게 하면 일정한 수면-각성 울동을 갖게 되는데 도움이 된다. (6) 낮잠을 자지 마라.

이런 프로그램에 입문한 환자들은 대부분 첫날에는 거의 잠을 자지 못한다. 둘째, 셋째 날에는 굉장히 피곤해지기 때문에 한 두 번의 시도에 잠이 들게 된다. 그 후 수면양상은 몇 주간 굴곡을 보이지만 점차 침실환경은 수면을 연상시키게 된다. 하지만 대부분의 환자들은 이런 어려운 재조정 기간동안 격려가 필요하다; 최소 1주에 두 번은 치료자와 만나거나 전화를 한다. 셋째는 수면제한 요법으로 논의된 것처럼 대부분의 불면증환자는 침대에 너무 오래 머무른다. 수면이 제한될수록 깊은 수면인 델타파 수면이 증가하고 수면 중 각성이 감소한다. Spielman과 동료들은 불면증환자들이 실제로 수면을 취한다고 보고하는 시간만큼 동안만 침대에서 보내도록 하는 기법을 개발했다. 환자들은 매일의 수면량을 자동응답기에 보고하였고, 치료자가 평균 5일간의 변화를 전산화시켰다. 환자의 수면효율이 85%정도에 이르렀을 때 30분단위로 침대에서 머무르는 시간을 늘리도록 하였다.¹⁸⁾

다음에는 불면증의 약물요법에 대해 알아보하고자 한다.

수면을 개선시키기 위한 약물로는 여러 계통의 약물 즉 수면제, 항불안제, 삼환계 항우울제, 항히스타민제, 아미노산(트립토판) 등의 약물 등이 사용되고 있다. 약물의 선택에는 불면증의 원인, 기간, 강도 등의 환자의 특성과 함께 약물의 특성을 고려해야 한다.

수면제 치료의 목적은 야간에 수면의 질을 높여서 주간에는 각성과 기능을 증진시키는 데 있다. 따라서 이상적인 수면제란 숙취효과로서 주간 졸음을 일으키지 않아야 한다. 또한 타 약물과의 상호작용, 약물에 대한 내성과 의존, 약물 중단시의 반동불면증 및 어떠한 유해한 효과도 없어야 한다. 그러나 이처럼 완벽한 수면제는 없기 때문에 이용 가능한 수면제의 약물학적 특징을 이해하여 환자에게 적절한 약물을 고르는 것이 최선이다.

현재 임상에서 가장 보편적으로 사용되는 수면제는 벤조다이아제핀계(이하 BZD)의 약물이다. BZD는 barbiturate와 마찬가지로 GABA(Gamma aminobutyric acid) 수용체에 대한 조절물질로서 접합부위가

모두 GABA 수용체에 인접해 있다. Barbiturate는 GABA 수용체를 직접 활성화시킬 수 있고 더욱이 고용량에서는 GABA 수용체와 무관하게 바로 chloride channel을 자극할 수 있는 반면에 BZD계의 약물은 GABA의 존재하에서만 GABA의 활성을 촉진시키므로 Barbiturate계의 약물에 비해 훨씬 안전하다.¹⁹⁾

BZD계의 약물은 barbiturate계의 약물이나 chloral hydrate에서 흔히 보이는 내성이 거의 없다. BZD계의 약물은 고용량으로 수주일 또는 저용량으로 수개월을 사용하지 않는 한 약물 의존성도 거의 없으며 알코올이나 약물 남용의 과거력이 없다면 남용의 위험성도 낮다. 이와 같은 BZD계 약물의 장점에도 불구하고 바람직하지 못한 효과로는 약물의 잔재효과에 의한 주간의 졸음, 약효의 조기감소에 의한 초조각성, 반동불면증, 반동 불안증, 기억력 장애와 같은 인지장애, 정신운동성 부조화로 인한 낙상이나 골절, 호흡억제를 일으킬 수 있으며, 용량의 증가와 남용의 위험성을 배제할 수 없다. 이러한 부작용을 전체적으로 보면 예측이 가능하고 그 정도가 저용량을 사용하면 임상적으로 유의할 정도로 심하지는 않지만 고용량에서는 심각할 수 있음에 유의해야 한다. BZD계 수면제는 약물에 따라서 배설반감기가 다양하고 최고의 수면효과를 내는 시간이 다르므로 불면증의 종류와 환자의 상태를 고려한 선택이 필요하다. 예컨대 야간의 불면증과 주간의 불안증을 함께 감소시키고자 한다면 배설반감기가 긴 약물을 선택한다. 일반적으로 BZD계 약물은 수면구조에서 서파수면을 감소시키고 제 2단계 수면을 증가시킨다. 비록 수면효율을 증진시키지만, 자연스런 수면을 유도하지 못하므로 잠을 자더라도 개운한 회복감이 부족할 수 있다.

현재 실용되고 있는 BZD계 수면제들은 비록 작용기전이 유사할지라도 약동학 및 약역학적 관점에서는 약물들간에 차이가 있다. 약물 선택에는 불면증과 환자의 특성 외에도 약물학적 관점에서 적어도 다음사항에 유의한다. 첫째, 약물이 수면효과의 신속성을 결정하는 요인으로서 약물의 흡수속도, 지용성, 및 용량을 고려한다. 신속한 수면유도를 위해서는 약물의 혈중 최고농도가 복용 후 2시간 내에는 도달해야 한다. 약물에 따라서 혈 중 최고농도에 도달하는 시간이 다르다. 약물이 작용하는 뇌에 빨리 들어가기 위해서는 지용성이 높아야 한다. 대부분 약물이 지용성이지만,

일부 약물은 지용성이 상대적으로 낮다. 둘째, 약물의 작용기간을 예측하기 위해서는 배설반감기를 고려한다. 단기형이나 중간형은 주간의 졸음이나 반복투여에 의한 약물의 축적이 적지만, 장기형은 이러한 위험성이 높다. 셋째, 약물의 약역학적 특성을 고려한다. BZD계 약물에서 공통된 특성으로 인식되는 수면, 항 불안, 근 이완, 망각 등의 상대적인 효과의 강도는 약물에 따라서 다르다. 마찬가지로 BZD계의 수면제 일지라도 수면구조에 대한 영향과 부작용에는 약물간의 상대적인 차이가 있다. 넷째, 약물의 상호작용이다. 약동학적 관점에서, 대체로 BZD계 약물은 타 약물의 대사를 억제 또는 증진시키지는 않는다. 그러나 병용중인 타 약물에 의해서 BZD계 약물의 대사가 영향을 받을 수 있다. 예컨대, 일부 BZD계 약물 (flurazepam, triazolam)은 cimetidine과 병용시 혈중농도가 증가한다.²⁰⁾ 약역학적 관점에서 BZD계 약물을 알코올 및 중추신경계의 억제제들과 병용 시 진정 및 수면효과가 상승하고 이에 따른 위험성도 증가한다.

현재 BZD계 수면제의 사용을 금하거나 주의해야 할 경우로서는 첫째, 수면 무호흡증이다. 수면 무호흡증과 BZD계 수면제와의 관계가 명확하지는 않지만, 일반적으로 수면 무호흡증에서는 수면제, 알코올, 항불안제, 진통제 등 중추신경계를 억제하는 약물사용은 금기로 여겨진다. 둘째, 알코올이나 약물남용, 자살위험성, 심한 코골이, 쇠약한 노인 및 수면제와의 상호작용에 의한 치명적 위험성이 있는 경우는 수면제의 사용에 주의를 요한다. 셋째, 임부 특히 제 1삼분기 에는 태아의 기형성을 우려하여 수면제의 사용을 피한다. 넷째, 야간이라도 각성을 유지하면서 업무를 수행해야 할 경우 예컨대, 야간에 응급 상황 대기 중인 의사, 소방수, 경찰은 수면제를 금한다.

현재 zopiclon (cyclopyrrolone), zolpidem (imidazopyridone), zalepron (pyrazolopyrimidine)이 임상에서 사용되고 있다. 이들은 기존하는 BZD계 약물과 비교하여 화학적 구조가 다를 뿐 작용부위가 BZD수용체이므로 일견 큰 차이가 없어 보인다. 그러나 실제로는 기존하는 BZD계 약물이 갖는 다양한 부작용 또는 수면제로서의 바람직하지 않는 효과들이 새로운 non-BZD계의 수면제에서는 상당히 개선되어, 이들은 점차 수면제의 일차약물이 되고 있다. 이들의 약동학 및 약역학적 특징을 요약하면 다음과 같다. 첫째, 이

들은 최고 혈중 농도에 이르는 시간(zopiclon 0.5-2 h, zolpidem 1.6 h, zalepron 1 h)과 배설반감기(zopiclon 5-6 h, zolpidem 1.5-2.4 h, zalepron 1 h)가 짧으며, 활성대사물질이 없거나(zolpidem, zalepron), 미약(zopiclon)하다.²¹⁾ 이러한 약동학적 특성 때문에 효과가 신속하며, 약물의 잔재효과가 적다. zalepron의 경우, 수면잠복기를 단축시키고 자연스런 수면을 유지시키면서^{22,23)}, 약물 복용 후 2시간이 경과한 시점에서 깨웠을 때에도 기억력과 다른 인지기능에 손상을 일으키지 않았다.²⁴⁾ 흔히 불면증 환자가 새벽 3-4시까지 잠들지 못하면 수면제의 복용을 원칙적으로 금지시키는데 zalepron은 새벽녘에 2-3시간의 수면을 취하기 위해서도 잔재효과가 없이 유용하게 사용될 수 있음을 의미한다. 둘째, 이들은 GABA-BZD수용체의 아형에 대한 선택성이 기존의 BZD계 약물과는 다르다.²⁵⁾ 현재 BZD-1(omega 1) 수용체는 진정수면, 항 불안 작용에, BZD-2(omega2) 수용체는 기억, 인지 근육이완, 운동기능에 각각 더 관여한다고 알려져 있다. Zolpidem과 zalepron은 기존의 BZD계 약물과는 달리 BZD-1 수용체에 대한 선택성이 높아, 적어도 이론적으로는 이들이 BZD-2 수용체와 관련된 부작용이 적다. zopiclon은 BZD-1수용체에 대한 선택성의 정도가 분명하지는 않지만, 기존하는 BZD계 약물과는 결합부위가 다르다. non-BZD 수면제는 수면무호흡증이나 코골이 환자에서 호흡억제 작용이 BZD 수면제에 비해 더 약한 편인데^{26,27)}, 이러한 특징도 BZD수용체 아형에 대한 선택성과 관련될 것으로 생각된다.

한편 새로운 non-BZD계의 수면제는 BZD수용체에 대한 효현제로서의 작용이 부분적일 가능성도 제안되고 있다. 이 때문에 BZD계 약물에서 흔히 보이는 반동불면증, 금단증상, 약물의 의존성 및 내성이 non-BZD수면제에서는 적다고 해석된다.

기타 수면제로는 기존에 사용했던 Barbiturate계(secobarbital, pentobarbital, amobarbital)와 piperidinedione계(gluththimide, methypylon)의 수면제는 의존성 및 안전성의 문제로 이제 거의 BZD계 수면제로 대체되었다. alcohol계의 chloral hydrate는 현재도 소아 및 노인 환자에서 진정목적으로 일부 사용되기는 하지만 수면제의 용도로는 거의 사용하지 않는다. 진정작용이 강한 항우울제로는 삼환계 항우울제, trazo-

done, nefazone, mirtazapine등이다. 이들은 불면증을 동반한 우울증 환자에서 별도의 수면제를 추가할 필요 없이도 치료초기에 불면증을 개선시켜서 약물에 대한 호응도를 높인다. 이들은 우울증이 없는 불면증 환자에서도 저용량으로 수면을 개선시키는데 효과적이다. 삼환계 항우울제는 과거 우울삽화, 감정부진장애 불안장애, 소아의 과잉행동장애의 과거력이 있는 환자의 불면증에서 유용하다.

또한 삼환계 항우울제는 REM 수면을 억제하므로 REM 수면 관련 이상수면 및 의상후 스트레스 장애에도 유용하다. 삼환계 항우울제는 내성이 발달하지 않는다는 장점이 있지만, 주간의 졸음, 정신운동성 기능의 손상, 항콜린성 작용, 기립성 저혈압 등을 일으키는 단점이 있고 PLMS 및 RLS을 악화시킨다. 특히 노인환자에서는 주의를 요한다. 항정신병 약물은 정신병에 따른 불면증이 아니라면 수면제로서의 사용은 부적절하다. 정신병 환자에서 약물의 치료적 용량은 대부분이 각성정도를 감소시키고 수면을 증가시키지만, 곧 내약성이 생긴다. 항정신병약 약물의 진정효과는 크게 비 특이성(졸음과 수면)과 특이성(정신운동의 억제)으로 구분해야 하며, 약물에 따라 상대적 효과가 다르다. 전자는 주로 항 히스타민성 및 항콜린성 작용이며, 후자는 항 도파민성 작용이다. 환자의 상태에 따라 약물의 특성을 활용해야 한다. 항히스타민제는 진정수면효과가 있으며 대부분의 수면 보조제는 항 히스타민 성분을 가지고 있다. 불면증을 위해 단기기간의 사용에는 효과가 있다²⁸⁾고는 하지만 장기간의 효과는 검증되지 않았다.

전체적으로 BZD계 수면제만큼 효과적이지는 않다. 부작용으로는 주간의 졸음, 인지기능의 손상, 항 콜린성 효과 등이 동반된다. 알려지나 가려움으로 초래된 불면증 그리고 약물남용 환자에서 유용하다.²⁹⁾ 이 약물이 보통 습관성을 일으키지 않는다고 하지만, 진정 효과에 대한 내성과 금단효과가 있을 수 있다.^{30,31)}

멜라토닌은 일주기리듬의 위상을 변화시키며, 주간 사용 시에는 졸음을 일으킨다. 초기에는 비행시차 같은 일주기리듬 장애에 효과적일 것으로 기대했지만³²⁾, 수면제로서의 역할은 아직도 충분한 검증이 부족하다.³³⁾

L-tryptophan은 필수 아미노산이면서 세로토닌의 전구물질로서 한때는 자연산 수면제로 주장되기도 했

다. 비록 정도의 불면증 환자에서 단기간의 효과는 있지만, 중등도 이상의 또는 만성 불면증에서의 효과는 검증되지 못했다. 부작용으로는 eosinophilia-myalgia syndrome³⁰⁾을 일으킬 수 있으므로 현재는 불면증 치료목적으로 추천되지는 않는다. 기타 다양한 생약제 (valerian root 등) over the counter (OTC) 약물들이 불면증에 사용되지만 효과와 안전성, 용량 등에서 수면제로서는 검증되지 못했다.

맺는 말

불면증은 상황적 스트레스는 물론 내과적, 정신과적 장애와 특별한 수면장애 등과 연관되어 나타나며 낮 동안의 기능감소 및 집중력 장애를 야기하여 개인의 정신적, 신체적 기능장애는 물론 사회적 문제점을 일으키는 질환이다. 치료가 이루어지기 전에 우선 다양한 원인에 대한 평가와 진단이 정확히 이루어지는 것이 중요하며, 일반적인 치료의 원칙으로는 개인의 잘못된 수면위생을 알아내고 이를 향상시키고 단기불면증에는 지지적인 치료와 함께 짧은 기간동안의 약물치료와 만성불면증에는 만성화시키는 요소를 찾아 차단시킴과 동시에 수면위생 향상, 수면제한요법과 자극 조절 요법 등과 같은 인지 행동치료와 약물치료 등의 병용을 하는 것이 최근 불면증 치료의 추세이다.

참고 문헌

- Hauri P. Treating psychophysiologic insomnia with biofeedback. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38:725-58.
- Spielman A. Glovinsky PB. Introduction. In: Hauri PJ, ed. *Cases Studies in Insomnia*. New York, NY: Plenum Publishing; 1991:1-18.
- Borkovec TD. Weerts TC. Effects of progressive relaxation on sleep disturbance; an electroencephalographic evaluation. *Psychosom Med*. 1978; 38:173-80.
- Bootzin RR. Nicasso PN. Behavioral treatments for Insomnia. In: Hersen M, ed. *Progress in Behavior Modification*. New York, NY: Academic Press Inc; 1978.
- Haruri P. Olmstead E. Childhood-onset insomnia. *Sleep*. 1980;3:59-65.
- Regestein QR. Reich P. Incapacitating childhood-onset insomnia. *Comp Psychiatry*. 1983;24:244-8.
- Frankel BL. Patten BM. Guillin JC. Restless legs syndrome. *Sleep-electroencephalographic and neurologic findings*. *JAMA*. 1974;230:1302-3.
- Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeinism. *J Clin Psychiatry*. 1978;39:693-8.
- Coleman RM. Periodic movement in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park, Calif: Addison-Wesley; 1982;265-96.
- Boghen D. Peyronnard J-M. Myoclonus in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol*. 1976;33:368-70.
- Kay DC. Blackburn AB. Buckingham JA. Karacan I. Human pharmacology of sleep. In: Williams RL, Karacan I. eds. *Pharmacology of sleep*. New York, NY: J Willey & Sons; 1976.
- Renner JA Jr. Drug addiction. In: Hackett T. Cassen N. eds. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*. St. Louis, Mo: CV Mosby Co; 1978:chap3.
- Johnson LC. Burdick A. Smith J. Sleep during alcohol intake and withdrawal in the chronic alcoholic. *Arch Gen Psychiatry*. 1970;22:406-18.
- Bates RC. Delirium tremens and sleep deprivation. *Mich Med*. 1972;71:941-4.
- Gross MM. Hastey JM. A note on REM rebound during experimental alcohol withdrawal in alcoholics. In: Gross MM. ed. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, NY: plenum Publishing Corp; 1975;59:509-13.
- Hauri PJ. Esther MS. Insomnia. *Mayo Clin Proc*. 1990;65:869-82.
- Hauri PJ. Percy L. Hellekson C. Hartmann E. Russ D. The treatment of psychophysiologic insomnia with blofeedback: a replication study.

- Biofeedback and Self-Regulation 1982;7:223-35.
18. Glovinsky PB, Splelman AJ. Sleep restriction therapy. In:Hauri PJ. ed. Case Studies in insomnia. New York, NY:Plenum Publishing;1991:49-63.
19. Barnard EA, Langer SZ. GABA-A receptors. In: Girdlestone D. ed. The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. 1st ed. Cambridge:The Burlington Press;1998:75-9.
20. Evans RL. A pharmacokinetic profile of hypnotics. Hosp Pract 1988;23(suppl 2):15-9.
21. Mendelson WB. Hypnotics: basic mechanism and pharmacology. In:kryger, Roth and Dement, editors. Principles and practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia:W.B. Saunders;2000; 407-13.
22. Roth T, Roehrs T, Fortler J, Koshorek G, Fry J, Vogel G, Nino-Murcia J, Beer B. Dose response effects of a new hypnotic for insomniacs. Sleep Res 1995;24:53.
23. Walsh JK, Vogel GW, scharf M, Erman M, Erwin CW, Schweitzer PK, Mangano RM, Roth T. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. Sleep Medicine 2000;1:41-9.
24. Danjou P, Paty I, Fruncillo R, Worthington P, Uuruh M, Cevallos W, Martin P. A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2h before awakening. Br J Clin Pharmacol 1999;48:367-74.
25. Stahl SM. Essential Psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. Cambridge:Cambridge University Press;2000. p.297-333.
26. Inoue Y, Takata K, Komatsu K, Hazama H. Comparison of zopiclone and flurazepam on sleep apnea syndrome. Clin Neuropharmacol 1992;15(suppl 1):79B.
27. Quera-Salva MA, McCann CC, Boudier J, Bartheuil P, Fri-Meyer P. Effect of zolpidem on sleep architecture, ventilation and blood pressure in heavy snorers. J Sleep Res 1992;1(suppl 1):188.
28. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sicklesteel J, Zorick F. Sedative effects of antihistamines. J Allergy Clin Immun 1987;80:94-8.
29. Reite ML, Nagel KE, Ruddy JR. The Evaluation and management of sleep disorders. Washington, DC:American Psychiatric press,Inc;1990.
30. Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. J Clin Psychiat 1992;53(suppl 12):34-9.
31. Rosenthal L, Roehrs T, Paxton J, Koshorek G, Roth T. Tolerance to the sedative effects of antihistamines. Sleep Res 1995;24:52.
32. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet-lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. Br Med J 1986; 292:170.
33. Roth T, Richardson G. Commentary Is melatonin administration an effective hypnotic? J Biol Rhythms 1997;12:666-9.
34. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. N Engl J Med 1990;322:869-73.