

스트레스, 수면생리, 그리고 관련 불면장애

Stress, Sleep Physiology, and Related Insomnia Disorders

김 린 | 고려의대 신경정신과 | Leen Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Corresponding author: Leen Kim

E-mail: leen54@chol.com

Received July 8, 2010 Accepted July 21, 2010

Abstract

Excessive stress gives rise to disturbances in various systems in humans and activates defense mechanisms to maintain homeostasis in the body. Sleep is an essential biological process of which the underlying regulating mechanism involves numerous anatomical structures and biochemical substances that can be compromised by stress and the immune system. Immune substances such as interleukin- 1β and tumor necrosis factor are related to the homeostatic process of sleep. Interleukin- 1β interacts by being involved in an immune regulating feedback chain that activates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis which, in turn, is related to the circadian process. Moreover, stress-induced insomnia activates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis further to bring about a vicious cycle of stress and insomnia. The pathophysiological theory responsible for chronic insomnia is that of stressdiathesis, which is a series of processes consisting of predisposition, precipitating, and perpetuating factors. In clinical practice, as the process in which stressinduced insomnia passes into a chronic course is directly related to treatment, the understanding of perpetuating factors is indispensable. Sleep disturbance is a very common complaint among patients with posttraumatic stress disorder. Increased noradrenergic activity and REM sleep dysregulation seem to have a role in mediating sleep disturbances of this disorder. Sleep disturbance must always be taken into account as an important clinical variable whenever evaluating or managing stress.

Keywords: Stress; Insomnia; Sleep regulation; Posttraumatic stress disorder; Cognitive behavioral treatment

핵심용어: 스트레스, 불면증; 수면조절; 외상후 스트레스 증후군; 인지행동치료

서론

스트레스란 정서적, 인지적, 생물학적인 요인을 가지는 복합체로서, 인체는 이러한 변화에 적응하여 항상성을 유지하기 위해 방어적 과정을 동원하게 된다. 스트레

스를 받으면 그것을 겪는 사람의 인지형태에 따라 그 생리적 반응이 다르다. 생리적 반응은 신경-내분비 반응과 행동반응을 일으키게 되는데, 이는 hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA)의 활성화와 면역기능의 변화를 포함한다. 과도한 스트레스는 인간의 여러 체계에 장·단기적 장

에를 유발한다. 불면증이 이러한 스트레스 장애의 한 형태로 나타날 수 있다. 스트레스 체계는 예상하지 못한 환경의 변화에 반응하며 수면-각성을 포함하는 일주기체계는 환경의 변화를 예측한다. 따라서 이 두 가지 적응체계의 상호작용에 대한 이해는 수면조절과 스트레스-관련 수면장애의 임상적 의미를 파악하는데 매우 중요하다.

스트레스와 수면생리

1. 수면의 조절 기전

(1) 일주기성

뇌에 있는 시신경교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)은 인간의 주 생물학적 시계이다. 빛색소인 멜라놉신을 가지고 있는 망막의 신경절 세포에 의해 감지된 빛이 SCN으로 전달되면[1], SCN의 신경원은 시간과 관련된 유전자의 전사와 단백질 합성 고리에 의해 24시간 주기로 발화하며, 이어서 이 정보는 시상하부로 전달된다[2]. 시상하부의 배내측핵으로부터 나온 신경돌기는 수면중추인 ventrolateral preoptic area (VLPO)와 각성에 관련된 히스타민과 오렉신 신경원, 코르티코스테로이드와 멜라토닌과 같은 호르몬의 일주기성 조절을 담당하는 신경원, 그리고 체온조절 신경원에 정보를 전달하게 된다[3]. 따라서 수면-각성, 활동, 섭식, 체온, 멜라토닌 및 코르티코스테로이드 리듬은 SCN의 활성 변동에 상응하여 변화하게 되며, 동물에서 SCN을 제거하면 수면을 포함한 행동 및 생리적 과정의 일주기성이 없어지게 된다[4].

중심체온은 SCN에 의해 조절되는 생리적 과정의 하나로서, 인간의 수면은 전형적으로 중심체온이 최고치에서 하강할 때 시작되며 중심체온이 최저점을 지나고 나면 잠에서 깨어나게 된다. 중심체온과 함께 수면-각성리듬을 조절하는 데 관여하는 중요한 물질이 멜라토닌이며, Dim light melatonin onset (DLMO)은 통상적인 수면시작 2-3시간 전에 시작된다[5]. DLMO는 외부의 요인에 의해 비교적 영향을 덜 받기 때문에 인간 일주기리듬의 표지자로 인정받고 있다. 수면 시작 전에 분비되기 시작하는 멜라토닌에 의해 수면이 유도되는 환경이 조성되는 것으로 추정된다. 멜라토

닌과 함께 수면-각성 일주기리듬의 조절에 관여하는 또 하나의 물질이 코르티코스테로이드이다. SCN은 multisynaptic SCN-adrenal pathway를 통해 HPA 축 활동의 일주기리듬을 만들어낸다[6]. 코르티솔 분비는 율동적이어서 주간과 초야간에 낮은 수준을 유지하다가 최저점은 수면 시작 후 2시간 시점에서 나타나며 아침의 최고점을 향해 야간의 후반부부터 분비가 증가하여 결국 높은 코르티솔 수준에서 수면이 끝나게 된다. 심리, 생리적 스트레스는 HPA 축을 활성화시키고 corticosteroid releasing hormone (CRH)를 분비시켜 노르아드레날린성 신경원의 활동을 증가시키며, 결과적으로 뇌피질의 활성화에 의한 수면-각성 장애를 일으킨다[7].

(2) 항상성 과정

서파의 활동은 수면으로부터의 각성과 역 상관관계를 갖고 서파의 증가에 따라 자각에 대한 반응은 감소한다[8]. VLPO 신경원은 각성계에 억제적으로 작용하는 가바/갈라닌성 수면중추이다. VLPO 신경원은 히스타민성 신경원을 주로 지배하며 따라서 각성과 비렘수면의 이행에 중요한 역할을 한다[9]. VLPO 신경원은 그밖에도 렘수면에 중요한 역할을 하는 봉선체, 청반핵에도 신경돌기를 내보내는데, 역으로 VLPO의 가바성 신경원은 노르아드레날린과 세로토닌에 의해 억제되며 히스타민에 의해서도 H2 수용체를 매개로 억제된다. 따라서 VLPO는 자신이 억제하는 이들 신경원에 의해 역으로 억제되는 속성을 지니고 있다[10]. 시상하부의 VLPO에서 수면조절 신경원의 c-Fos-immunoreactive 수준은 이전의 수면양과 상관관계를 보이고 특히 수면박탈 후의 회복수면 시 상당한 증가를 보인다[11]. 이러한 소견은 VLPO가 수면의 항상성 기전과 관련된 수면-촉진 부위라는 것을 보여준다. 아데노신은 수면-활성 신경원을 흥분시킴으로써 수면을 촉진하고[12], 또 한편으로는 콜린성 신경원과 같은 각성-촉진 신경원을 억제시킴으로써 수면을 촉진한다[13]. Interleukin 1b (IL1-b)과 tumor necrosis factor (TNF)와 같은 사이토킨도 수면효과를 일으키며 수면의 항상성 조절에 관여한다[14]. TNF-alpha가 비렘수면을 유발하는 부위는 VLPO와 청반핵인 것으로 알려져 있다. 쥐 실험에서 TNF를 이들 부위에 주입하면 비렘수면의 증가가 나타나는데 노르아드레날린성 각성기전의 억제에 기인

하는 것으로 보인다. 프로스타그란딘 D2와 Growth hormone-releasing hormone (GHRH) 역시 중요한 내인성 수면인자이며 VLPO가 그 작용부위 중의 하나이다[14].

뇌의 TNF와 IL1의 수준은 시간에 따라 변화하는데, 쥐에서 TNF mRNA와 TNF 단백질 수준은 수면성향이 최대일 때 피질과 시상하부에서 높은 수준을 보인다. 박테리아 세포벽의 산물인 muramyl peptides와 바이러스성 dsRNA는 IL1와 TNF 같은 사이토킨 생산을 증강시켜 졸림을 일으킨다[15]. TNF 수용성 수용체를 전신상하부에 주사하면 자연 발생적 수면이 감소하는데, IL1를 같은 부위에 투여하면 각성-활성 신경원을 억제하고 수면-활성 신경원을 촉진한다[14, 16]. 사이토킨 중에서 IL1, TNF, 섬유모세포 성장요소, 신경 성장요소, IL2, IL6, IL8, IL15, IL18 등은 수면을 증강시키며 수면항상성 기전에 관여한다[14]. IL1와 TNF는 NF- κ B와 c-Fos (AP-1) 그리고 전사인자를 활성화 시키고, 이어서 짧은 반감기를 갖는 산화질소, 아데노신 그리고 프로스타그란딘과 같은 많은 분자를 연쇄적으로 활성화시키는 경로를 통해 수면의 항상성 기전을 조절한다[17,18].

2. 스트레스와 수면조절기전의 상호작용

스트레스는 HPA 체계를 활성화시키고 이는 정상적인 수면과 양립할 수 없다. 또한 불면증은 HPA 체계를 더욱 활성화시킴으로써 스트레스-불면증이라는 악순환을 야기한다. 스트레스는 sympatho-adreno-medullary (SAM) 체계와 HPA축을 활성화시켜 카테콜라민, 코르티솔, ACTH, CRH뿐 아니라 심혈관계를 항진시키고[19], 내분비, 위장관 그리고 면역계와 촉진 혹은 억제적 되먹이기 경로를 통해 상호작용한다[20]. 수면기능에 대해서도 SAM과 HPA 체계의 활성화에 의해 부정적 효과를 초래한다. 특히 만성적인 스트레스는 HPA 체계를 상향조절(up regulation)시킴으로써 해마와 관련된 기억체계와 피로를 지속적으로 유발시킬 수 있다[21]. ACTH의 증가는 일중리듬을 변화시켜 아침에 깨어나는 시간에 영향을 미친다. 따라서 스트레스 후 잠에서 일찍 일어나게 되는 경우는 ACTH의 조기 상승과 관련지을 수 있다[22]. ACTH를 주입하면 수면 잠복기가 길어지고, 서파가 감소하며, 수면분절이 일어난다. 미네랄 코르티코스테로이

드의 수용체 활성화는 비렘수면을 증가시키고 구르코 코르티코스테로이드의 수용체 활성화는 각성과 렘을 증가시킨다[23, 24]. 급성 스트레스 상황에서는 CRH가 중추신경계에서 스트레스 반응을 매개하는데[25], 그 기전으로 CRH가 청반핵에서 신경전달물질의 역할을 하여 노르아드레날린성 신경원을 증가시킨다. 그러나 만성적인 스트레스 상황에서는 말초의 코르티코스테로이드가 상승하여 수면을 장애시키는 것으로 보인다. 따라서 만성적인 스트레스 상황에서는 회복수면시 서파수면과 렘수면의 반동이 크게 나타나지 않는다[25].

스트레스가 주어지면 자율신경계에 의해 사이토킨 등의 면역물질을 활성화시키는 유전자가 작동하여 면역계가 반응하게 된다[26]. 급성 스트레스는 카테콜라민에 매개되는 natural killer cells (NK)에 관련된 면역체계를 주로 활성화시킨다[27]. 반면에 만성 스트레스는 B 및 T 림파구를 감소시키고 NK 세포 활동을 저하시키는 것과 같이 면역체계를 하향조절 한다[28]. 이런 소견은 우울증이나 외상후 스트레스장애에서도 나타난다[28]. IL-1b는 또한 HPA 축을 활성화하는 면역조절성 되먹이기 고리에 관여는데, 이것이 스트레스와 수면의 관계에 관여하는 하나의 중요한 통로이다. 혈중 IL-1b수준은 수면-각성의 주기에 따라 변화하며, 혈중 TNF는 뇌파의 서파활동의 주기와 관련되어 있다. 또한 수면의 연속성이 손상되는 정도와 NK세포 기능장애 사이에는 강력한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다[29]. 스트레스로 인해 VLPO와 올렉신 신경원으로 인지 및 감정이 유입되면 각성을 초래하며, 이는 다시 일중과정과 항상성과정을 침해함으로써 불면증을 야기한다. 이 과정에서 수면조절 회로와 병적상태에 대한 수면반응에 관여하는 사이토킨, 특히 TNF와 IL1은 급성 혹은 만성 스트레스 상황에서 면역계를 통해 수면조절에 영향을 미치게 된다.

역으로 불면증도 스트레스 상황과 같은 생리적 반응을 초래한다. 수면은 원래 성장호르몬과 테스토스테론을 증가시키고 대사와 혈류를 저하시킴으로써 스트레스에 길항하는 작용을 하는데[30], 불면증은 코르티솔을 증가시키고 심박동, 중심체온, 산소 소모량을 증가시킨다[31, 32]. 포도당 내성 역시 불면증에서 증가한다[33]. 수면부족은 그렐

린을 증가시키고 렘턴을 감소시켜 결과적으로 식욕을 항진시킨다[34].

스트레스-관련 불면장애

1. 유발인자로써의 스트레스

스트레스를 받으면 스트레스의 종류에 따라 또 그것을 겪는 사람의 인지형태에 따라 그 생리적 반응이 다르다. 1980년대 들어와서, 주요 생활사건에 중점을 두었던 이전의 경향에서 벗어나 스트레스에 대한 개인의 대처기법이나 성격 특징을 고려해 사소한 생활사건(minor stress, hassles)에 대한 관심이 고조되었다. 양호한 수면자가 불량한 수면자에 비해 사소한 생활사건의 점수가 낮고[35], 스트레스가 적은 기간에는 수면량이 증가하고 스트레스가 많은 기간에는 수면량이 감소한다[36]. 미국 정신질환분류판람인 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)에서도 “대부분의 불면증은 심리, 사회 및 의학적 스트레스를 받을 때 급성으로 생긴다”라고 기술하고 있으며, 실제로 78%의 불면증 환자들은 이러한 스트레스가 불면증을 유발하였다고 보고하고 있다[37].

불면증 발현의 주요 예측자는 우울증, 건강문제, 신체적 불능, 그리고 정신사회적 부담이며[38]. 불면증 환자와 일반인이 두드러지게 다른 점은 스트레스에 노출된 횟수보다 각 개인에서 보이는 반응의 정도이다[39]. 많은 학자들의 공통된 의견은 불면증의 스트레스-관련 유발인자로 중요하게 고려해야 할 점이 바로 각 개인의 과각성에 대한 취약성이라는 것이다. 수면잠복기 반복검사를 시행했을 때 불면증 환자에서 더 긴 수면잠복기를 가진다는 사실은 불면증이 단지 야간에 국한된 장애가 아니라 24시간에 걸친 과각성 장애임을 시사한다[31]. 불면증 환자들은 24시간 대사율이 증가되어 있고 교감신경이 상대적으로 항진되어 있으며 부신피질호르몬과 코티솔 농도 또한 일반인들에 비해 현저히 높다[32]. HPA 축의 활성화와 연관된 사이토키인의 과분비나 일주기 변동은 불면증과 그에 연관된 피로를 설명해줄 수 있다[40]. 또한 불면증 환자는 수면 입면기 중 깨어있는 동안의 뇌파에서 베타력의 상대적 비율이 증가되어 있고 델타력

은 저하되어 있는데, 이는 중추신경계의 과각성을 시사한다[41]. 최근에는 뇌영상 기술을 통해, 특정 신경계 회로가 불면증의 신경생리에 중요한 역할을 한다는 것을 밝혔는데, 여기에는 각성 체계(상향 망상계와 시상하부), 감정을 조절하는 체계(해마, 편도, 전대상회피질), 인지 체계(전전두엽)가 관여한다[42].

2. 적응성 불면증

일반적으로 스트레스 상황에서 나타나는 불면증은 대부분 수일 정도 지속되는 일시적인(transient) 불면증이기 때문에 적응성 불면증은 일명 일시적 불면증 혹은 급성 스트레스성 불면증으로도 불린다. 적응성 불면증은 심리, 생리, 환경 혹은 신체적인 특정한 스트레스와 관련하여 발생하며 보통 수 일에서 수 주 지속되고, 흔히 스트레스가 해소되면 사라진다. 대개 입면장애와 조기각성을 보인다.

3. 정신생리성 불면증

실제 임상에서 문제가 되는 것은 일명 정신생리성 불면증 혹은 원발성 불면증이라고 불리는 만성 불면증이다. 따라서 스트레스로 인한 일시적 불면증이 만성화되는 기전은 적절한 치료를 위해서라도 꼭 이해하여야 한다. 정신생리성 불면증은 적어도 1달 이상 지속되며 각성의 고조와 학습된 수면-방해 연상을 특징으로 한다. 만성 불면증의 발병 이론은 일종의 스트레스-체질론(stress-diathesis theory)인데, 이는 소인, 유발인자, 영속인자로 이루어지는 일련의 과정을 의미한다. Spielman 등[43]에 의해 제시된 행동 모델에 의하면, 불면증은 체질과 유발 요인에 의해 급성으로 생긴다고 가정하고, 급성 불면증은 비적응적인 대응전략에 의해 강화되어 점차 만성화 된다는 것이다. 불면증이 시작되면 환자들은 잠을 더 자려는 의도로 침대에서 깨어있는 채로 오래 머무는 행동 등과 같은 다양한 비적응적 전략을 선택하는데, 그 결과로 본래의 잠자리와 조건화된 각성이 생기게 된다. Morin에 의해 제시된 인지 모델은 초기의 스트레스에 의한 걱정과 반추가 수면을 와해시켜 불면증의 급성 삽화를 일으키고, 이러한 일시적인 수면 곤란에 대한 개인의 반응, 즉 행동, 믿음, 태도, 해석이 그 이후의 불면증을

지속 혹은 악화시키는 데에 기여한다는 것이다[44]. 일단 수면 곤란을 겪기 시작하면 스트레스로부터 수면 자체에 대한 걱정과 반추로 바뀌어간다. 이러한 부정적 인지 활동과 수면부족으로 인한 주간증상의 감찰 행동은 자율신경의 각성과 정서적 고통을 유발하고 이것은 다시 수면과 연관된 위협 단서에 대한 선택적인 주의를 일으켜 불면증을 지속시킨다[45]. 이와 같은 연쇄반응은 더욱 과각성을 유발하고, 이것은 수면 유도에 필요한 이완상태와 상충된다. 요약하면, 초기에 불면증을 유발하는 것이 무엇이든 간에 나쁜 수면습관과 수면에 대한 비기능적 인지는 장기간에 걸쳐 불면장애를 영속화시키거나 악화시키는 데에 항상 관여한다는 것이다[46].

4. 외상후 스트레스 증후군

외상후 스트레스 증후군은 재해, 사고 등 다양한 형태의 극심한 외상적 사건을 경험한 후에 나타나는 일련의 스트레스 반응이 최소 1달 이상 지속되는 것으로 정의된다. DSM-IV에 의하면 외상후 스트레스 증후군의 증상은 외상성 사건의 반복적 재경험, 외상과 관련된 자극의 회피, 그리고 일반적인 반응의 마비 및 증가된 각성반응 등 크게 세 가지 범주로 구분되며 진단을 위해선 모든 범주의 증상이 존재하여야 한다[47]. 외상후 스트레스 증후군에서 수면장애는 매우 흔한 증상으로 사고의 반복적 재경험(사건에 대한 악몽)과 증가된 각성반응(잠들기 어려움 또는 잠을 계속 자기 어려움)의 두 가지 범주를 진단기준으로 모두 포함하고 있다. 그 밖의 주요 수면-관련 증상으로는 수면의 질 저하, 야간에 빈번히 장시간 깨는 것, 수면시작과 유지의 어려움, 야간의 침습적 기억, 야간 공황 발작, 야경증, 꿈의 행동화 양상에 이르기까지 매우 다양하게 나타날 수 있다[48].

외상후 스트레스 증후군 환자에서 24시간 뇨 코르티솔 농도가 낮다는 사실은 외상후 스트레스 증후군의 수면 이상이 24시간동안 수집된 코르티솔의 전체 양보다는 코르티솔의 일중변동의 증가와 관련되었을 가능성을 시사한다. 외상후 스트레스 증후군 환자군은 기저 코르티솔 농도는 낮지만 환경자극에 대한 과반응성을 보여 하루 중 변화하는 혈장 코르티솔의 분산이 크다[49]. 이와 함께 스트레스의 반응을

매개하는 또 다른 시스템인 자율신경계를 통해 생리적 각성의 항진상태가 지속되어 입면을 어렵게 하고 수면 중 빈번하게 깨어나게 만들어 수면의 효율과 질이 모두 낮아진다. 외상후 스트레스 증후군 환자의 24시간 뇨와 혈장검사 모두에서 노르아드레날린이 증가되어 있으며 노르아드레날린 수치와 수면시간과는 역 상관관계가 있다[50]. 외상과 그로 인한 스트레스는 교감신경계의 노르아드레날린 회전을 증가시켜 결국 청반핵에서의 노르아드레날린의 결핍을 초래할 수 있다[51]. 청반핵의 기능 저하가 콜린성 세포군의 탈억제를 초래하며 이것이 렘수면행동장애와 유사한 증상이 발생하는 기전으로 추정된다. 편도와 내측 전전두엽은 공포 조건화에서 중요한 역할을 하는 뇌구조이다. 외상후 스트레스 증후군에서 편도의 과반응성은 내측 전전두엽의 편도에 대한 억제기능이 억제됨으로써 나타나는 데 이는 결국 렘수면 조절의 불안정을 가져온다[52].

치 료

1. 스트레스 관리

일상생활 습관 관리는 정신적 측면과 신체적인 측면으로 구별될 수 있다[53]. 정신적 측면의 관리는 스스로가 자신의 인지 평가를 보다 긍정적으로 변화시키고, 일상의 긴장과 스트레스에서 벗어나기 위해 노력하는 것이다. 긍정적인 인지평가와 자기 탐색을 통한 스트레스 관리의 방법을 간단히 요약하면 다음과 같다: 스트레스를 다루기 위해서는 그때 그때 스트레스를 매일 풀어냄으로서 일과 휴식의 균형을 유지한다; 정서적 긴장감의 표출로 자신의 걱정이나 문제를 말로 표현한다; 자신이 변화시킬 수 없는 것을 받아들이고 틀린 것을 인정함으로써 현실감과 내적 균형을 유지한다; 매일의 일과를 계획하여 기록하며 우선순위를 정하는 습관을 기른다; 복잡하고 어려운 문제에 직면했을 때는 문제를 단순화시켜 해결방법을 구한다[54]. 신체적 측면의 일상생활 습관 관리로는 규칙적이고 균형 잡힌 식사, 주 3~4회 30분 정도의 규칙적인 중등도 운동(스트레칭이나 조깅, 자전거 타기, 등산 등)으로 신체의 균형 이루기, 호흡법이나 근육 긴장법 등의 이완요법을 이용하여 신체의 휴식과 이완

을 유도하는 것 등이다. 무엇보다도, 자신의 목표를 세우고 그 목표를 향해 노력하고 어느 누구도 완전하지 않다는 사실을 인정하는 것이 중요하다.

2. 약물치료

불면증의 치료에 있어서 약물치료는 원칙적으로 단기 불면증에 사용한다. 일부의 약물을 제외하고 아직은 FDA에서 사용기간에 대한 제한 권고를 받고 있다. 불면증의 특정한 증상에 가장 적합한 수면진정제를 고르는 것이 수면제를 성공적으로 사용하는 핵심적 요소이다. 예를 들어 잠이 쉽게 들지 못하는 환자에게 작용시간이 긴 약을 사용하는 것은 비합리적이다. 수면진정제, 항히스타민제, 항우울제, 항정신병약물, 항전간제 등과 같은 다양한 종류의 약물들이 불면증을 치료하기 위해 사용되는데 2005년 미국국립보건원의 불면증에 대한 최신지견 회의에서 수면진정제 이외의 다른 약물들은 불면증 치료에 효과가 있다는 체계적인 증거가 부족하다고 결론지었다[55].

벤조디아제핀 수용체 효현제는 현재 트리아졸람, 테마제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 좌제팜 등 5개의 약물이 미국에서 수면제로서 인증을 받고 있다. 수용체 수준에서 벤조디아제핀은 이온채널을 통해 억제성 염소이온의 흐름을 증가시키는 GABA의 기능을 증진시킨다[56]. 이 수용체는 진정, 기억상실, 불안의 감소, 근이완을 포함하는 다양한 생리적 효과를 중재한다. 고전적 벤조디아제핀계 약물들은 $\gamma 2$ 를 비롯한 모든 수용체 아형에 거의 동일한 결합 친화도를 갖는다. 벤조디아제핀은 수면잠제기와 깨는 횟수와 시간을 유의하게 감소시킴으로써 총 수면시간과 수면의 연속성을 증진시킨다. 그러나 낮 동안의 졸림이나 전향적 기억상실증을 유발하고 심각한 신체적 의존과 남용의 가능성이 있다[57]. 작용기간이 짧은 벤조디아제핀을 갑자기 끊는 것은 반동성 불면증과 연관된다. 테마제팜을 제외한 벤조디아제핀계 수면진정제는 노년에서 반감기가 길어질 수 있다[58].

비벤조디아제핀계 수면제로서 졸피뎀은 빠르고 효과적으로 흡수되어 최대 혈중농도에 도달하는데 1시간 정도 걸리고 반감기가 대략 2.5시간 정도이다. 졸피뎀은 수면잠복

기를 유의하게 줄이고 총 수면시간을 늘리며 수면 중 깨는 것을 감소시킨다. 약을 투여한 직후 후향적 기억상실이 관찰되기도 하는데, 이는 $\alpha 1$ GABA_A 수용체에 결합하면서 생기는 약리학적 결과로 생각된다[59]. 수면유지가 잘 이루어지지 않는 환자를 위한 졸피뎀 서방정이 최근 미국에서 승인받았다. 졸피뎀 서방정에 대해서 FDA는 약의 사용기간을 제한하지 않았다. 조피클론의 약리학적 결합양상은 고전적 벤조디아제핀계열과 오히려 유사하며, 효과적으로 수면잠제기와 야간시간의 각성의 횟수를 감소시키고 수면시간을 증가시킨다. 조피클론의 금단증상 발생률은 벤조디아제핀보다 낮은 편이다. 에스조피클론은 약리학적으로 활성화된 조피클론의 S형 이성질체로서 졸피뎀 서방정과 같이 FDA에서 사용기간에 제한을 두고 있지 않다[60]. 잘레플론은 상대적으로 $\alpha 1\beta\gamma$ 아형에 더 선택적인 결합력을 갖고 작용시간이 매우 짧다. 잘레플론은 아직 국내에 소개되지 않았다.

멜라토닌효현제인 라멜티온(ramelteon)은 시신경교차상핵에 위치하는 멜라토닌 1, 2 수용체에 높은 친화력을 가지며 FDA에서 입면에 어려움이 있는 환자를 적응증으로 승인받았다(권장용량 8 mg)[61]. 라멜티온은 임상 연구에서 위약과 비교하여 수면잠제기를 감소시키고 전체 수면시간을 증가시키며, 장기복용 시 반동성 불면이나 금단증상은 관찰되지 않았다. 라멜티온은 미국 법무부 마약 단속국에 의해 통제받지 않는 유일한 수면제이며 특히 노인들에게서 효과적이라고 알려져 있다. 그러나 라멜티온이 신경내분비, 혈압, 발암, 골아세포들 분화에 미치는 부정적 효과의 가능성 또한 고려되어야 한다. 라멜티온은 아직 국내에 소개되지 않았고 장기간의 안전성을 확인할 수 있는 추가적인 연구가 필요하다.

진정효과가 있는 항우울제가 우울증으로 진단되지 않은 환자의 불면증상에 처방되는 경우가 증가하고 있다. 그러나 삼환계 항우울제는 항콜린성 부작용을 가지기 때문에 특히 노인에게 불면증의 치료제로는 좋지 않은 선택이다. 멀타자핀은 진정효과를 가지고 있는 사환계 항우울제이며, 식욕을 촉진시키고 체중의 증가를 가져오기 때문에 기존에 심장질환이나 신장손상을 가진 환자들에게 주의하여 사용되어야

한다[62]. 이 약물은 우울증 환자에게 불면을 해소하는데 유용할 수 있다. 트라조돈은 불면에 아주 흔히 사용됨에도 불구하고 우울증이 아닌 환자에게 진정-수면제로 사용하는 것을 승인 받지 못하였다. 안정성 측면에서도 이미 잘 알려진 음경강직증의 위험성뿐만 아니라 다른 항우울제와 병합하면 세로토닌 증후군이 발생할 수 있고, 심장 독성이 있을 수 있다는 보고가 있다[63]. 의사의 처방없이 살 수 있는 항히스타민제나 자가 처방 치료제들은 세로토닌, 콜린성, 중추의 알파 아드레날린 수용체에 다양한 정도로 작용하기 때문에 소아나 노인들에게 사용하기 부적절하며 의식혼탁이나 배뇨장애, 변비 등의 부작용을 유발할 수 있다[64].

외상후 스트레스 증후군의 약물요법은 주로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 항우울제를 사용한다. 흔히 사용하는 약물은 설파랄린, 프로자, 파록세틴 등이다. 벤조디아제핀 계열의 클로나제팜과 알프라졸람도 사용된다. 그러나 이들 약물은 불면과 우울 및 불안에 효과를 나타내지만 악몽 자체에는 큰 효과가 없는 것으로 보고된다. 5-HT₂와 H₁ 수용체 길항제인 사이클로헵타딘(cyproheptadine)이 악몽에 효과가 있다는 보고가 있지만 아직은 이견이 있는 상태이다[65].

3. 비약물치료

불면에 대한 비약물학적 접근으로 인지-행동치료가 있으며, 이는 만성 불면증을 영속인자를 변화시키는 데 초점을 맞추고 있다. 행동요법으로 자극조절치료는 불면증이 수면과 양립할 수 없는 행동들과 연관된 시간적, 환경적인 단서들에 조건화된 반응을 보인다는 전제하에 수면과 연관된 자극이나 단서들을 강화시키고 수면을 방해하는 자극을 약화시키는 치료이다[66]. 수면제한 치료는 주관적인 수면시간과 거의 비슷하게 침대에서 보내는 시간을 줄이는 방법이다. 수면시간 제한은 환자의 수면일지나 실제 수면시간에 근거하여 결정한다[67]. 일반적으로 환자의 저항이나 불안을 고려하여 침대에 누워있는 시간을 하룻밤에 5시간 이하로 제한하지 않는다. 이후, 수면효율이 90% 이상이 되면 침대에 누워있는 시간을 매주 15-20분씩 늘려주고 수면효율이 80% 이하로 감소하면 같은 시간만큼 감소시키며 수면효율이 80-90%사이이면 그대로 유지한다. 수면제한치료는

흔히 자극조절과 함께 사용된다. 이완요법은 각성체계를 비활성화 시키는데 사용되는 기법으로 생리학적 각성을 표적으로 하는지 아니면 인지각성을 표적으로 하는지에 따라서 특정 기법을 선택하게 된다. 그러나 신체적 각성과 인지적 각성을 완화시키는 방법이 서로 배타적인 것은 아니다. Hauri가 불면증 환자에게 더 나은 수면을 증진시키는 수면 위생지침을 발간하였으며, 수면 위생이라는 용어는 수면의 양과 질의 호전을 돕는 것으로 믿어지는 일련의 행동을 일컫는다[68]. 수면위생 교육은 매우 대중적이며 불면증의 인지-행동치료의 일환으로 포함되어 사용되고 있다.

인지 치료는 불면증에서 나타나는 과도한 반복적 사고 자체를 변화시키는 것이 아니라 인지적 재구성을 통해 불면과 그와 관련된 잘못된 믿음 변화시키는 것이다. 인지적 재구성은 환자에게 잠을 못 자는 것에 대한 반응을 좀 더 현실적인 관점에서 평가할 수 있도록 가르친다. 따라서 인지치료의 목적은 불면증, 정서적 고통, 역기능적 인지(잘못된 믿음과 태도), 불면증의 악화라는 악순환 고리를 끊는 것이다[69]. 다중구성 인지-행동치료 프로그램은 현재 불면증의 인지-행동치료 기법인 수면위생, 자극조절치료, 수면제한법, 인지치료를 연합시킨 프로그램을 말한다[70]. 인지-행동치료는 원칙적으로 만성불면증의 선택적 치료법이며 장기적인 관점에서 약물치료보다 치료 효과가 우수한 것으로 평가된다.

외상후 스트레스 증후군의 비약물치료는 악몽에 대해서 Imagery rehearsal therapy (IRT)를 적용하며, 동반되는 수면의 질 저하와 불안 및 우울증에 대해서는 IRT와 인지치료를 병행한다. 인지치료는 외상적 사건의 기억을 통정하는데 목표를 둔다[65]. 행동요법으로는 eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)을 시행하기도 한다.

REFERENCES

- Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melatonin in nonvisual photoreception. *J Neurosci* 1991; 23: 7093-7106.
- Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* 2005; 130: 165-183.

3. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001; 4: 732-738.
4. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005; 28: 152-157.
5. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms* 1999; 14: 227-236.
6. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1535-1544.
7. Berridge CW, Foote SL. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J Neurosci* 1991; 11: 3135-3145.
8. Franken P, Dijk DJ, Tobler I, Borbély AA. Sleep deprivation in the rat: Effects of EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. *Am J Physiol* 1991; 261: 198-208.
9. Ko EM, Estabrooke IV, McCarthy M, Scammell TE. Wake-related activity of tuberomammillary neurons in rats. *Brain Res* 2003; 992: 220-226.
10. Gallopin T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, Audinat E, Mühlethaler M, Serafin M. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404: 992-995.
11. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996; 271: 216-219.
12. Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, Lambolez B, Fort P. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005; 134: 1377-1390.
13. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 379-396.
14. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical Regulation of Non-Rapid-Eye-Movement Sleep. *Front Biosci* 2003; 8: d520-d550.
15. Majde JA. Viral double-stranded RNA, cytokines and the flu. *J Interferon Cytok Res* 2000; 20: 259-272.
16. Yoshida H, Peterfi Z, Garcia-Garcia F, Kirkpatrick R, Yasuda T, Krueger JM. Asymmetries in slow wave sleep EEG induced by local application of TNF α . *Brain Res* 2004; 1009: 129-136.
17. McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Rettori V. Role of nitric oxide in the neuroendocrine response to cytokines. *Front Horm Res* 2002; 29: 117-129.
18. Luk WP, Zhang Y, White TD, Lue FA, Wu C, Jiang CG, Zhang L, Moldofsky H. Adenosine: a mediator of interleukin-1 beta-induced hippocampal synaptic inhibition. *J Neurosci* 1999; 19: 4238-4244.
19. Brown MR, McCubbin J, Kaufman P, Niemeroff C. Neuropeptide-mediated regulation of the neuroendocrine and autonomic responses to stress. *Stress, neuropeptides, and systemic disease*, 1991.
20. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252.
21. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 205-216.
22. Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999; 397: 29-30.
23. Born J, Fehm H. Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 153-163.
24. Meerlo P, Pragt B, Daan S. Social stress induces high intensity sleep in rats. *Neurosci Lett* 1997; 255: 41-44.
25. Marinesco S, Bonnet C, Cespuglio R. Influence of stress duration on the sleep rebound induced by immobilization in the rat: a possible role for corticosterone. *Neuroscience* 1999; 92: 921-933.
26. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1920-1925.
27. Benschop RJ, Godaert GL, Geenen R, Brosschot JF, De Smet MB, Olff M, Heijnen CJ, Ballieux RE. Relationships between cardiovascular and immunological changes in an experimental stress model. *Psychol Med* 1995; 25: 323-327.
28. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and health consequences: data and shared mechanisms. *Psychosom Med* 1995; 57: 269-274.
29. Irwin M, Smith TL, Gillin JC. Electroencephalographic sleep and natural killer activity in depressed patients and control subjects. *Psychosom Med* 1992; 54: 10-21.
30. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain* 1997; 120: 1173-1197.
31. Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995; 18: 581-588.
32. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787-3794.
33. Renko AK, Hiltunen L, Laakso M, Rajala U, Keinänen-Kiukkaanniemi S. The relationship of glucose tolerance to sleep disorders and daytime sleepiness. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 84-91.

34. Spiegel K, Tasall E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141: 846-850.
35. Weller L, Avinir O. Hassles, uplifts and quality of sleep. *Percept Mot Skills* 1993; 76: 571-576.
36. Hick RA, Garcia ER. Level of stress and sleep duration. *Percept Mot Skills* 1987; 64: 44-46.
37. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Precipitating factors of insomnia. *Behav Sleep Med* 2004; 2: 50-62.
38. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, Young T, Newman A. Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Am J Med Sci* 2005; 329: 163-172.
39. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med* 2003; 65: 259-267.
40. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2603-2607.
41. Lamarche CH, Ogilvie RD. Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep* 1997; 20: 724-733.
42. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2126-2128.
43. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 541-553.
44. Morin CM. A cognitive-behavioral model of chronic insomnia. In: Morin CM, ed. *Insomnia: Psychological Assessment and Management*. New York: Guilford, 1993.
45. Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 215-243.
46. Edinger JD, Fins AI, Glenn DM, Sullivan RJ Jr, Bastian LA, Marsh GR, Dailey D, Hope TV, Young M, Shaw E, Vasilas D. Insomnia and the eye of the beholder: are there clinical markers of objective sleep disturbances among adults with and without insomnia complaints? *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 586-593.
47. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. 4th ed (Korean translation version). Seoul: Hana medical publishing, 1995.
48. Ohayon MM, Shapiro CM. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 469-478.
49. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 79-88.
50. Mellman T, Kumar A, Kulick-Bell R, Kumar M, Nolan B. Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 174-179.
51. Husain AM, Miller PP, Carwile ST. REM sleep behavior disorder: potential relationship to posttraumatic stress disorder. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 148-157.
52. Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: Integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 185-195.
53. Han KS. Stress of mid-life stage. *Korean J Stress Res* 2007; 15: 263-270.
54. Seaward BL. *Managing stress-principles and strategies for health and well-being*, 6th ed. Boston: Jones and Bartlett Pub, 2009.
55. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Sleep* 2005; 28: 1049-1057.
56. McKernan RM, Whiting PJ. Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci* 1996; 19: 139-143.
57. Zhdanova IV. Advances in the management of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1573-1579.
58. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564-1577.
59. Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth T. Sedative, memory, and performance effects of hypnotics. *Psychopharmacology* 1994; 116: 130-134.
60. Sepracor I. Lunesta (eszopiclone tablets) product information. Marlborough, MA; 2005.
61. Miyamoto M, Nishikawa H, Doken Y, Hirai K, Uchikawa O, Ohkawa S. The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep* 2004; 27: 1319-1325.
62. Chavez B. Pharmacotherapy in managing insomnia: Assessing patient needs and outcomes. *US Pharm* 2005; 2: HS23-HS26.
63. Aronson MD, Hafez H. A case of trazodone-induced ventricular tachycardia. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 388-389.
64. Sproule BA, Busto UE, Buckle C, Herrmann N, Bowles S. The use of non-prescription sleep products in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 851-857.
65. Spoomaker VI, Montgomery P. Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: Secondary symptom or core feature? *Sleep Medicine Reviews* 2008; 12: 169-184.
66. Chesson AL Jr, Anderson WM, Littner M, Davila D, Hartse K,

- Johnson S, Wise M, Rafecas J. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep* 1999; 22: 1128-1133.
67. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10: 45-56.
68. Hauri P. Current concepts: the sleep disorders. Kalamanzoo MI: The Upjohn Company, 1977.
69. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 991-999.
70. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1856-1864.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 중요성이 재조명되고 있는 스트레스가 수면생리에 미치는 영향을 포괄적으로 기술하고, 그와 관련된 불면 장애들의 병태생리 특히 수면-각성을 포함하는 일중체계에 스트레스 상호작용기전을 체계적으로 정리한 논문이다. 또한 스트레스-관련 수면 장애의 유형을 체계적으로 기술하고, 실용적인 치료 방법을 제시하고 있기 때문에 임상 의사가 스트레스 관련 불면증을 이해하고 치료하는데 상당한 도움이 될 것으로 판단된다. 단, 제한점으로 제시되었듯이 임상에서 흔히 접하는 스트레스 및 스트레스-관련 수면 장애에 대한 국내 연구가 부족하다는 것이며, 향후 효율적인 치료법의 개발을 위해서는 임상적 경험에 기초한 다양한 연구시도의 필요성이 제시된다. 아울러 불면증의 약물적 치료는 물론 비약물학적 치료에 대한 지침이 개발되어 실제 임상현장에서 활용 가능한 충분한 정보를 제공하였으면 한다.

[정리: 편집위원회]