

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):2-12
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received January 21, 2020
Revised January 29, 2020
Accepted January 29, 2020

Address for correspondence
Seog Ju Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Sungkyunkwan University
School of Medicine,
Samsung Medical Center,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06351, Korea
Tel +82-2-3410-3583
Fax +82-2-3410-0050
E-mail ksj7126@skku.edu

불면장애 진단과 치료의 최신 지견

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실
김석주

Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Insomnia Disorder

Seog Ju Kim, MD, PhD

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

The diagnostic concepts of insomnia are controversial. New diagnostic criteria of insomnia disorder have been published in the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5). Both the ICSD-3 and DSM-5 did not accept the concept of secondary and primary insomnia. According to the ICSD-3 and DSM-5, insomnia disorder can be diagnosed, even with a comorbid mental or sleep disorder. The medical, psychiatric, and sleep history are essential for the diagnosis of insomnia disorder. Polysomnography can be helpful for differential diagnoses or the clinical subtyping of insomnia disorder. Recently, the European and American Sleep Society published clinical guidelines for the treatment of insomnia. Both guidelines strongly recommended non-pharmacological treatment (e.g., cognitive behavioral disorder for insomnia) as a treatment of choice for insomnia. Pharmacological treatments for insomnia are weakly recommended only for a short time. New non-pharmacological and pharmacological treatments for insomnia disorder are being developed and studied.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):2-12

KEY WORDS Insomnia · Diagnosis · Treatment.

서 론

불면증은 다양한 신체적 정신적 이상을 초래하는 흔한 증상이다. 불면증은 증상으로 볼 수도 있고, 독립된 하나의 질환으로 볼 수도 있다. 본 글에서는 독립된 수면장애로서의 불면장애의 진단과 치료에 대해서 다루려 한다.

근래 국제수면장애진단분류(International Classification of Sleep Disorders, 이하 ICSD) 2판(ICSD-2)이 3판(ICSD-3)으로 개정되고,¹⁾ 정신질환의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 이하 DSM) 역시 4판(DSM-IV-TR)에서 5판(DSM-5)으로 개정되었다.²⁾ 이러한 개정들을 통해 불면장애의 진단 체계에 상당한 변화가 있었다.

불면장애 치료에 대한 연구도 계속 진행되고 있다. 2017년에는 유럽 수면의학회와 미국 수면의학회에서 불면장애의 진단, 비약물치료, 약물치료에 대한 지침이 발표되었다.^{3,4)} 새로운 불면장애 치료 기법과 약물도 개발되고 있으며, 치료 효과에 대한 연구들도 발표되고 있다. 본 글에서는 최근 지

침과 메타분석, 연구 결과들을 종합하여, 불면장애의 진단 기준, 진단법, 감별 진단, 비약물치료, 약물치료, 공존 질환이 있는 불면장애 치료 등에 대해 기술하려 한다.

진 단

진단 기준

과거에는 불면증을 독립된 질환이 아니라 다른 원인에 의한 이차적 증상으로 보고, 불면증을 이차성(secondary insomnia)과 원발성(primary insomnia)으로 분류하였다. 이차성 불면증은 다른 내과적/정신과적 장애 또는 물질/약물의 영향으로 인해 생긴 불면증을 뜻하며, 이런 원인이 없는 경우 원발성 불면증이라고 하였다. 불면증의 70~90%가 이차성 불면증이었다. 그러나 임상에서 원발성 불면증과 이차성 불면증의 감별은 쉽지 않았다. 이차성 불면증이라면 원인 발생과 동시 혹은 직후에 불면증이 생겨야 하며, 원인이 사라지면 불면증도 사라져야 한다. 그러나 그렇지 않은 경우가 흔하다는 것이 알려지면서, 불면증의 원인으로 의심되는 질환이 있어도 독

립적인 불면장애가 존재할 수 있다는 주장이 제기되었다. 새로운 진단 기준들은 이 주장을 받아들여서 이차성-원발성의 불면증 개념을 사용하지 않는다.^{1,2)} 본 글에서는 불면증의 발생, 경과, 치료 3가지 모두를 설명할 수 있는 다른 원인이 확실히 있는 경우에만 이차성 불면증이라는 용어를 사용하였다. 그렇지 않은 경우에는 현재 기준에 따라 공존 질환이 있는 불면장애(insomnia disorder with comorbidity, comorbid insomnia)로 정의하였다.

ICSD-2에서 ICSD-3으로 개정되면서 불면장애(insomnia disorder)라는 병명이 제시되었다.¹⁾ 공존 질환만으로 환자가 보이는 불면증을 다 설명할 수 있다면 불면장애를 별도 진단하지 않지만, 그렇지 않다면 어떤 공존 질환이 같이 있어도 그 공존 질환과 불면장애를 둘 다 진단할 수 있게 되었다. 반면 불면증의 경과를 모두 설명할 수 있는 원인이 있는 경우에는 불면장애 진단은 내리지 않았다. 과거 ICSD-2에서는 불면장애를 적응 불면증, 정신생리성 불면증, 역설적 불면증, 특발성 불면증, 정신장애에 의한 불면증, 불충분한 수면 위생, 소아 행동 불면증, 약물이나 물질에 의한 불면증, 신체 상태에 의한 불면증, 상세불면의 비기질성 불면증, 상세불면의 기질적 불면증과 같이 11가지 아형으로 나누었다.⁵⁾ 그러나 불면증 환자들은 여러 가지 아형을 같이 가지는 경우가 많고 한 가지 아형에만 해당되는 경우가 오히려 드물다는 비판이 컸다. 이 때문에 ICSD-3에서는 불면장애를 만성 불면장애(chronic insomnia disorder), 단기 불면장애(short-term insomnia disorder), 기타 불면장애(other insomnia disorder) 3개로만 나누었다. ICSD-3의 만성 불면장애와 단기 불면장애 모두 야간 불면증과 그로 인한 주간 증상이 있어야 진단할 수 있다. 지속 기간이 3개월이 넘으면 만성, 아니면 단기 불면장애로 분류한다. 또한 만성 불면장애는 1주일에 3일 이상 불면증이 나타나야 하지만, 단기 불면장애는 빈도 기준이 없다. 다른 진단 기준은 만성과 장기 불면장애가 같다. 불면증으로 어려움이 있으나 만성 혹은 단기 불면장애 기준에 맞지 않으면 기타 불면장애로 진단한다. 침대에서 지나치게 시간을 보내는 것이나, 수면 시간이 짧은 경우는 정상 변이로 보았다.

DSM-5에서도 더 이상 원발성 불면증과 이차성 불면증의 분류는 사용하지 않고 불면장애로만 진단한다.²⁾ 충분히 잘 수 있는 환경에서도 주 3일 이상 초기, 중기, 혹은 후기 불면증이 3개월 이상 지속되어 기능상 문제를 일으키는 경우 불면장애로 진단할 수 있다. 대체로 ICSD-3의 만성 수면장애 기준과 유사하다. ICSD-3의 단기 불면장애에 해당하는 3개월 이하의 불면증은 불면장애로 진단하지 않는다. DSM-5에서도 다른 원인과 불면증의 발생, 경과, 호전이 일치하는 경

우에만 불면장애를 배제한다. DSM-5에서는 불면장애 기준에 공존 질환에 대한 명시자(specifier)가 있어, 공존 질환만으로 완전히 불면증을 설명할 수 없을 때는 공존 정신질환이 있는 불면장애, 공존 신체질환이 있는 불면장애, 공존 수면장애가 있는 불면장애를 따로 명시하도록 하였다. 기간에 따라서는 삽화성(episodic), 지속성(persistent), 재발성(recurrent)의 명시자를 붙일 수 있다. 예를 들면 우울장애 환자의 불면증이 우울 삽화와 같이 시작되고, 우울 증상이 악화될 때 같이 악화되며, 우울 증상이 호전되면 불면증도 사라지는 경우 우울장애에 의한 이차성 불면증으로 보고 별도의 불면장애 진단을 내리지 않는다. 반면 불면장애 기준에 합당한 증상이 우울장애에 발병 이전부터 있거나, 다른 우울 증상이 호전된 후에도 지속되면, 우울장애와 불면장애를 동시에 진단하며, '공존 정신질환이 있는 불면장애'라는 명시자를 붙인다.

ICSD-3에서 사라졌지만 불면장애 아형을 나누려는 시도는 계속되고 있다. 대표적으로는 주관적 불면증과 객관적 불면증의 분류이다. 주관적 불면증(subjective insomnia)은, 객관적 수면 지표는 이상이 없으나 스스로 불면을 호소하는 불면증으로 역설적 불면증(paradoxical insomnia) 혹은 수면상태 오지각(sleep state misperception)이라 부르기도 한다. 주관적 불면증 환자들은 야간 수면다원검사(polysomnography, 이하 PSG) 결과에 비해 자신의 수면 시간을 과소평가한다. 주관적 불면증을 분류하는 합의된 기준은 없으나, 한 연구에서는 객관적 수면 시간(objective sleep duration, 이하 OSD)과 주관적 수면 시간(subjective sleep duration, 이하 SSD)의 차이가 임상적으로 의미가 있다고 밝히면서 1 표준편차인 59분의 차이를 기준으로 제시하였다.⁶⁾ 주관적 불면증은 시간 예측 능력 저하, 잠에 대한 기억 왜곡, 잠에 대한 집착, 성격 특성, 정보처리장애 등으로 인해 생긴다는 주장도 있으나, 통상적인 PSG 판독에서 잡히지 않는 수면 뇌파의 변화에 의해 생긴다는 주장도 있다.^{7,8)}

최근 OSD에 따른 분류가 주목을 받고 있다. OSD가 짧은 불면증이 OSD가 정상인 불면증과 임상적 특성이나 병인으로서 다르다는 주장에 근거한 분류이다.⁹⁾ 추적 연구들에서 OSD가 6시간 이상인 불면증 환자에 비해 OSD가 6시간이 되지 않는 불면증 환자들이 고혈압, 제2형 당뇨병, 사망의 위험이 증가했다.⁹⁾ 반면, 불면증은 없으면서 단순히 OSD만 짧은 사람들은 신체 합병증이 증가하지 않았다. OSD가 짧은 불면증의 합병증 증가는 수면이 부족해서가 아니라, 불면증을 일으키는 교감신경계 및 스트레스 호르몬 반응이 크기 때문으로 본다. OSD가 짧은 불면증은 생리적 과각성, 생물학적 취약성, 인지기능 저하, 치료 저항성, 높은 심혈관-대사 질환 취약성을 보이며, 반면 OSD가 정상인 불면증은 수면

상태 오지각, 불안, 반추 등의 임상 특성이 있다고 한다. 인지적/정서적 과각성과 정신장애 취약성은 양쪽 아형 모두에서 나타나는 것으로 보았지만, OSD가 짧은 불면증은 생리적 과각성 때문에 정신장애가 생기고, OSD가 정상인 불면증은 인지적/정서적 과각성 때문에 정신장애가 발생한다고 하였다. 설문이나 면담으로 측정된 SSD는 장기간 측정해도 임상적 의미가 없었고, 하루라도 PSG로 측정된 OSD가 임상적 특성을 훨씬 더 잘 예측하므로,¹⁰⁾ OSD에 따른 아형 분류를 위해서는 PSG와 같은 객관적 도구가 필요하다. OSD에 따른 분류를 주장하는 이들은 아형에 따라 예후나 치료 선택이 달라질 수 있으므로 불면장애에서도 PSG가 필요하다고 주장한다.^{9,10)}

OSD 외에도 졸음 여부, 수면 양상 일간 차이, 공존 질환, 역기능적 믿음, 과각성 등에 따라 불면장애 아형을 나눌 수 있다.^{11,12)} 수면 자체의 특성보다는 수면 외의 특성을 이용해 불면장애의 종류를 나누기도 한다. 우울이나 불안 같은 증상을 동반하느냐에 따라 나누기도 하고, 완벽주의와 같은 성격 특성에 따라 나누기도 하고, 소아기 외상이나 생활 사건 같은 외부 환경에 따라 나누기도 한다.¹¹⁾

아형에 따라 치료 반응도 다르다는 주장이 있다. OSD가 짧은 경우 인지행동치료 반응이 나쁘다는 보고도 있다.¹⁰⁾ OSD가 짧은 경우 생리적 과각성을 낮출 수 있는 약물치료, OSD가 정상인 경우 인지/정서적 과각성을 줄일 수 있는 인지행동치료를 권하기도 한다.⁹⁾ 인지행동치료를 하더라도 과각성이 중심이 되는 불면증은 이완요법 등이 효과가 있으며, 항상성 이상(homeostatic dysfunction)으로 인한 불면증은 수면 제한이 효과가 있을 것이라는 주장도 있다.¹²⁾

진단 도구

환자의 30%만 자발적으로 불면증을 보고하므로 불면장애 진단을 위해서 적극적 평가가 필요하다. 유럽 수면의학회는 불면장애 진단에 대한 지침도 발표하였다.²⁾ 지침에서는 진단 방법에 대해 '강한 권고', '약한 권고', '권고하지 않음' 3단계를 기술하고 있다. 강한 권고는 대부분의 상황에서 따라야 하는 진단법이며, 약한 권고는 임상적 판단에 따라 의사의 결정이 필요한 지침이다. 이 지침에서는 불면장애 진단을 위해서 1) 의학적 병력 조사와 진찰, 2) 정신과적 병력 조사, 3) 수면에 대한 병력 조사를 강하게 권고하고 있다.

의학적 병력 조사와 진찰에는 같이 자는 가족의 보고, 통증을 포함한 신체질환, 약물 및 물질 사용, 신체 검진 등이 포함된다. 임상적으로 필요한 경우 혈액검사, 심전도, 뇌파, 뇌영상도 추가할 수 있다. 정신과적 병력 조사를 위해서 현재와 과거의 정신장애, 성격, 주변 환경에 대해 알아야 한다. 특히

이차성 불면증을 일으키거나 불면장애와 자주 공존하는 정신장애의 경우 자세한 진단적 평가가 필요하다. 졸음, 피로, 기분 상태 저하, 인지기능 저하가 불면장애의 주간 증상인지 아니면 공존 정신질환의 증상인지 확인해야 한다. 과거 심리적 외상, 최근의 스트레스, 생활 습관, 삶의 질 평가도 필요할 수 있다. 수면에 대한 병력 조사에서는 주된 불면증이 잠들기 힘든 초기 불면증인지, 중간에 자주 깨는 중기 불면증인지, 너무 일찍 깨어 다시 잠들지 못하는 후기 불면증인지, 이들이 섞여서 나타나는지 확인해야 한다. 불면증의 시작 시점, 기간, 빈도, 정도, 경과도 알아야 한다. 침실의 환경, 수면 직전 습관, 수면 직전 정신/신체 상태도 확인해야 한다. 수면 위생, 특히 수면에 대한 집착이나 걱정과 같은 역기능적 사고 등에 대해서도 물어보아야 한다. 불면증이 시작될 때의 유발 요인, 과거 수면 장애 병력, 주기성 사지운동이나 무호흡 증상에 대한 정보도 확인해야 한다. 근무 시간(주간/야간/교대)을 확인한 후 일찍 잠들었다 너무 일찍 깨는지, 혹은 늦게까지 잠이 안 오다가 늦게 일어나는지도 물어보아야 한다.¹³⁾

수면 일지나 설문도 도움이 된다.¹³⁾ 수면 일지는 수면-각성 주기와 주관적 수면 시간(SSD), 수면 효율, 입면 잠복기 등을 확인할 수 있으며, 날짜에 따라 수면 양상이 차이가 큰 경우에 도움이 된다. 설문으로는 불면증 심각도 척도(Insomnia Severity Scale), 피츠버그 수면의 질 지표(Pittsburg Sleep Quality Index), 웹워스 졸림 척도(Epworth Sleepiness Scale), 수면에 대한 역기능적 믿음과 태도 설문(Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Questionnaire) 등이 널리 쓰인다.

유럽 수면의학회에서는 불면증만으로는 PSG 시행을 권유하지는 않지만, 불면증에서 PSG가 필요한 경우를 규정하고 이 경우에 한해 강력히 권고하고 있다.²⁾ 우선 수면무호흡증이나 주기성 사지운동, 기면병이 의심되는 불면증의 경우 PSG 시행을 강력하게 권고한다. 치료 저항성 불면증이나 운전사 등 위험한 직업을 가진 이들의 불면증의 경우 역시 PSG를 강력히 권한다. 또한 OSD와 SSD의 불일치가 클 것으로 예상되어도 PSG를 강력히 권한다. ICSD-3이나 DSM-5의 불면장애 진단 기준에서는 총 수면 시간이나 입면 잠복기는 중요하지 않다.

활동계측기(actigraph)는 시계처럼 팔목 등에 착용하고 움직임을 측정하는 기기이다. 24시간 이상 활동을 평가할 수 있어서 장기간의 수면-각성 주기를 객관적으로 잴 수 있다. 유럽 수면의학회에서는 수면-각성 주기가 불규칙하거나 일주기리듬 수면장애가 의심되는 경우 활동계측기 사용을 강력히 권고한다. 수면 지표의 객관적 측정을 위해 활동계측기를 사용하는 것은 약한 권고를 한다.²⁾

감별 진단

전술한 바와 같이 다른 공존 질환이 있어도 불면장애 진단이 가능하지만 다른 원인 질환만으로 발생하는 이차성 불면증은 불면장애로 진단하지 않는다. 이차성 불면증을 감별하기 위해서는 불면증과 감별 질환의 발현, 경과, 호전 3가지가 모두 시간적으로 일치하는지 먼저 확인해야 한다. 감별할 질환의 증상이 없었을 때도 불면증이 나타났는지, 스스로가 감별 질환 때문에 생긴 불면증이라고 생각하는지도 물어보아야 한다. 수면에 대한 역기능적 사고나 믿음이 있는지도 확인하는 것이 좋다. 수면에 대한 역기능적 사고와 믿음이 강하면, 불면증을 일으킨 원인이 사라져도 불면증이 지속되어 결국 불면장애 진단이 추가되는 경우가 많다.

우울장애, 양극성장애, 외상후스트레스장애(posttraumatic stress disorder, 이하 PTSD), 범불안장애, 공황장애, 물질 의존, 조현병 등 다양한 정신장애에서 불면증은 아주 흔한 증상이다. 특히 짜증, 우울한 기분, 집중력 저하, 인지기능 저하, 피로 등은 불면장애의 주간 증상이기도 하지만 다른 정신장애에서도 흔한 증상이다.¹⁴⁾ 다른 정신장애가 진단되면, 현재 불면증을 정신장애를 동반한 불면장애로 진단할지 아니면 정신장애에 의한 이차성 불면증으로 볼지를 판단해야 한다.

불면증을 일으키는 대표적 정신장애는 우울장애이다. 불면증은 우울 삽화의 핵심 증상이면서, 동시에 우울 삽화 발생의 위험 요인이기도 하다. 물질사용장애도 급성 중독이나 금단 증상으로 불면증을 일으킬 수 있으나 불면증이 물질사용장애보다 선행하는 경우도 많다.¹⁵⁾ 이렇게 정신장애와 불면증은 쌍방향 상호작용을 하므로, 불면증과 정신장애의 경과가 서로 일치하는 이차성 불면증인지, 아니면 별도의 경과를 가지는 불면장애인지 판단해야 한다. 치매에서는 불면증이 치매에서 나타나는 야간 초조나 섬망만으로 설명이 가능한지 아니면 독립적인 불면장애가 있는지 확인해야 한다. 항우울제 복용으로 이차성 불면증이 생길 수 있으며, 불안 조절을 위해 사용하는 benzodiazepine(이하 BZD)을 중단해도 반동성 불면증이 생길 수 있다.

다른 수면장애들도 이차성 불면증을 일으킬 수 있지만, 불면증과 발생, 경과, 호전 중 하나라도 일치하지 않으면 다른 수면장애를 동반한 불면장애로 진단한다. 수면무호흡증도 잦은 각성을 통해 불면증을 일으킬 수 있다. 불면증 환자에서 코골이, 주간 졸림, 무호흡 관찰, 심뇌혈관질환, 고혈압, 당뇨병, 비만 등이 있으면 수면무호흡증 감별을 위한 PSG를 해야 한다. 하지불안증후군이나 주기성 사지운동에서도 불면증이 흔하다. 하지불안증후군은 병력을 통해 진단하며, 주기성 사지운동은 PSG를 통해 진단한다. 하지불안증후군이 의심될 때는 혈청 ferritin, total iron binding capacity(TIBC),

iron 검사를 시행해야 한다.

일주기 리듬 이상으로 인한 불면증 감별을 위해서는 불면증 양상(초기 불면증인지 후기 불면증인지), 교대 근무 여부, 취침 및 기상 시각, 시차 이동, 날짜에 따른 변동을 확인해야 한다. 일주기 선호도(아침형 혹은 저녁형)를 알아보고, 특정 시간에 꼭 자야 한다는 믿음 때문에 자기에게 맞지 않는 시간에 억지로 자려 하는지, 원하는 시간대에 잘 수 있는 날에는 잠을 잘 자는지를 확인한다. 수면 일지나 활동계측기를 활용하는 것이 도움이 된다.

신체질환 및 증상, 물질 및 약물, 침실 환경, 수면부족 등도 확인해야 한다. 통증, 가려움, 기침, 호흡곤란, 야간뇨, 설사, 위식도역류 등 대부분의 신체 증상은 불면증을 유발한다. 이차성 불면증의 가장 흔한 원인인 통증은 불면증을 일으키기도 하지만, 불면증이 심해질수록 통증이 악화되기도 한다. 수면을 방해하는 물질이나 약을 사용하는지도 보아야 한다. 카페인, 알코올, 니코틴은 흔한 불면증의 원인이다. 치료 약물을 복용하고 있는 경우 약물 용량과 복용 시간을 확인할 필요가 있다. 불면장애는 잘 수 있는 충분한 환경과 기회가 제공되어도 불면증이 있는 경우만 진단한다. 따라서 침실 내 소음, 냄새, 해충, 조명 등이 이차성 불면증을 유발하는지, 일부러 잠을 자지 않는 만성 수면부족인지 확인해야 한다.

치 료

2017년 미국 수면의학회와 유럽 수면의학회는 각각 불면증 치료 지침을 발표하였다.^{3,4)} 유럽 수면의학회 지침은 진단, 약물치료, 비약물치료를 모두 포함하며, 미국 수면의학회 지침은 약물치료 지침이다. 미국 수면의학회 비약물치료 지침은 2006년 발표되었다.¹⁶⁾ 지침들은 치료법에 대해 부작용 대비 효과, 임상시험 결과를 종합하여 '강한 권고', '약한 권고', '권고하지 않음' 3단계로 나누었다. 지침들은 비약물치료, 특히 불면증 인지행동치료(cognitive behavioral therapy for insomnia, 이하 CBT-I)를 강력히 권고한다. 미국과 유럽 지침 모두 불면증 치료로 강하게 권고할 수 있는 약물은 하나도 없다. 다만 권고하지 않는다고 발표한 약물이나 치료법도 모두 효과가 없거나 부작용이 크다는 뜻은 아니다. 아직 근거로 삼을 만한 연구가 충분히 이루어지지 않아 추후 연구가 필요한 경우가 대부분이므로, 지침만 의존하지 않고 임상적 판단에 따라 치료해야 한다. 특히 다른 공존 질환이 있는 불면장애에 대한 연구는 지침 근거로 참고하지 않았으므로, 다른 정신장애나 수면장애를 동반한 불면장애 치료에는 더욱 지침을 기계적으로 적용하지 않아야 한다.

지침에서는 CBT-I가 효과가 없거나 불가능할 때만 약물

치료를 하라고 한다. 우선 이차성 불면증을 일으킬 수 있는 질환을 치료하고, 이 질환 치료 이후에도 불면증이 지속되면 CBT-I를 시행하고, CBT-I가 불가능할 때 약을 단기간 쓰는 것이 원칙이다. CBT-I와 수면제의 병합 치료를 하기도 하지만, 장기적으로는 병합 치료가 CBT-I 단독 치료보다도 효과가 떨어진다고 알려져 있어 CBT-I 단독 치료를 먼저 하는 것이 원칙이다.¹⁷⁾ 수면제와 CBT-I 병합 치료에서는 CBT-I 종료 이후에도 촉진(booster) 회기를 가지는 것이 필요하다는 연구도 있다.¹⁷⁾ 그러나 실제 임상에서는 CBT-I 시행이 어려워 수면제 장기 처방이 이루어지거나, 단독으로는 의미가 없다고 보고된 수면 위생 교육만 하는 경우도 많다.

비약물치료

CBT-I는 만성 불면증에서 가장 먼저 시행할 치료로 강력하게 권고하고 있다. CBT-I는 자극 조절, 수면 제한, 이완요법, 역설적 의도, 수면 위생 교육 등으로 구성되어 있다. 자극 조절은 잠자리에서 수면 외 다른 일을 못 하게 하는 기법이고, 수면 제한은 침대에 있는 시간을 줄여서 처방하고 그 외에는 못 늦게 하는 기법이다. 이완요법은 근육이나 호흡의 이완을 통해 긴장을 낮추는 훈련이다. 역설적 의도는 일부러 안 자려고 노력하는 기법이다. 수면 위생 교육은 수면에 도움이나 방해가 되는 환경이나 습관에 대한 교육이다. 자극 조절, 수면 제한, 이완요법, 역설적 의도는 단독으로도 만성 불면증 치료법으로 추천할 수 있지만,^{13,16)} 위의 기법들을 통합하여 CBT-I를 시행하는 경우가 많다. 자극 조절이나 수면 제한이 이완요법보다 효과가 뛰어나다는 연구들도 있으나,^{18,19)} 어떤 기법이 더 효과적인지는 아직 연구가 부족하다.

반면 수면 위생 교육은 단독으로는 만성 불면증 치료로 권고하지 않는다.^{13,16)} 그러나 주관적 불면증 환자에게 OSD와 SSD의 차이를 보여주고 객관적 수면을 실제 수면이라고 느끼게 하는 수면 위생 교육은 필요하다.⁸⁾ 최근 수면 위생 연구²⁰⁾는 침대, 소음, 더위, 자세는 만성 불면증과 관련이 있지만, 예상과 달리 전자기기, 독서, 베개, 동침, 추위, 창문, 커튼은 만성 불면증과 상관없다고 했다. 전통적 수면 위생 내용이 상당 부분 수정되어야 한다는 의견도 제기되고 있다.

CBT-I의 가장 큰 장점은 치료 효과 지속이다.¹⁷⁾ 메타분석에서 CBT-I는 1년까지 치료 효과가 지속된다고 보고되었다.²¹⁾ 다른 최근 메타분석에서 CBT-I는 수면에 대한 역기능적 믿음을 교정하는 데 효과가 컸다.²²⁾ 역기능적 믿음의 교정은 야간 수면 외에도 우울이나 피로 같은 주간 증상도 호전시켜 치료 효과가 지속되게 한다. CBT-I는 부작용이 거의 없으며, 불안이나 우울과 같은 정신 증상도 호전시킨다. 그러나 약물보다 효과가 느리고, 환자의 상당한 의지와 노력이

필요해 탈락률이 높으며, 전문가의 시간이 많이 들어간다는 큰 단점도 있다.²³⁾

개인 CBT-I가 더 뛰어나다는 주장도 있으나 집단 CBT-I 역시 효과가 있다.²⁴⁾ 상황에 따라 CBT-I를 변형하기도 한다. 갑작스러운 수면 시간 제한에 저항이 매우 심한 경우, 일정 기간을 두고 천천히 수면 제한을 하기도 한다.²³⁾ 이완요법으로 역설적 불안과 야간 공황발작을 경험하는 경우에는 이완요법을 빼기도 한다.²⁵⁾ 아직 근거는 부족하지만 전화 연결을 통한 CBT-I를 한 경우도 있다.²⁶⁾

최근에는 인터넷 기반 CBT-I(internet delivered CBT-I, 이하 ICBT-I)에 대한 연구가 폭발적으로 증가했다. ICBT-I는 디지털, 웹 기반, 혹은 온라인 CBT-I로도 불린다. ICBT-I에서도 수면 제한, 자극 조절, 인지 교정, 수면 위생, 재발 방지가 포함된다. ICBT-I 역시 효과적이며 1년 이후까지 치료 효과가 유지된다.²⁷⁾ 기존 CBT-I처럼 우울이나 불안 등 정신 증상 호전 효과도 있으며, PTSD와 알코올사용장애의 치료 효과도 있다고 보고되었다.^{24,28)} ICBT-I는 통증을 제외한 나머지 신체 증상에도 효과가 있었다.²⁴⁾ 직접 만나는 정식 CBT-I 보다는 효과가 떨어진다는 주장도 있으나, 정식 CBT-I에 비견할 만한 효과가 있다는 주장도 있다.^{24,29)} ICBT-I는 대면 CBT-I를 보조적으로 돕기 위한 지지적(supportive) ICBT-I, 온라인으로 치료자가 안내하고 지도하는 치료자 안내형(therapist-guided) ICBT-I, 치료자의 추가 도움을 전혀 받지 않는 전자동(fully automated) ICBT-I 세 가지로 나눈다.²⁸⁾

ICBT-I는 비용과 시간을 절감하면서 효과를 볼 수 있다는 장점이 있다. 현실적 이유로 병원에서 CBT-I를 받을 수 없는 경우 특히 유익하다. 그러나 개인 맞춤 진행이 어렵고, 치료자의 독려가 없어 탈락이 높으며, 실패하면 정식 CBT-I를 받으려는 의지가 떨어지고, 법적/행정적 문제의 여지가 있다는 단점도 있다.^{28,30)} 탈락을 줄이기 위해 가상 수면 코치(virtual sleep coach)가 스마트폰 등으로 ICBT-I 지시를 따르도록 격려하기도 한다.³⁰⁾ 단계적 접근을 통해 불면증이 경미한 경우 전자동 ICBT-I를 자가요법으로 먼저하고, 필요하면 정식 CBT-I를 받도록 하되, 단계 이동을 결정하고 지도할 환자 안내자(patient navigator)를 두자는 주장도 있다.²⁴⁾

불면증의 단기 행동치료(brief behavioral treatment for Insomnia, 이하 BBT-I)도 개발되었다.^{31,32)} BBT-I는 자주 외래에 오기 어려운 환자에게 시행한다. 치료는 4회기로 구성되며 1회기 이전에 평가와 수면 일지를 작성한다. 1회기에는 방문하여 수면 생리, 수면 제한, 자극 조절을 교육하고, 2회기에 전화로 진행 상황을 점검하며, 3회기에 방문하여 수면 제한을 위한 수면 시간을 처방하고, 4회기(20분 내)에 전화로 재발 방지 교육을 한다. 즉, 2회의 방문과 2회의 전화 회기

로 이루어져 있다. BBT-I도 불면증에 효과적이라고 보고되었고,³²⁾ CBT-I와는 반대로 우울이나 불안이 강한 경우에 더 효과적이라는 보고도 있으나³³⁾ 아직 연구가 많지 않다.

단기 불면증도 만성 불면증으로 진행되는 것을 막기 위한 단발(one-shot) CBT-I도 개발되었다. 단발 CBT-I는 수면 일지, 자극 조절, 인지 조절, 주의 환기를 설명한 유인물을 나누어주고 읽게 한 후, 1주일 뒤 불면증의 병태 생리와 수면 제한을 60분 정도 설명한다.³⁴⁾ 단발 CBT-I의 1개월 후 불면증 관해는 60~73%에 달하지만 역시 아직 효과를 검증한 연구는 많지 않다.³⁴⁾

치료 저항성 불면증을 위한 집중수면재훈련(intensive sleep retraining, 이하 ISR)도 고안되었다.³⁵⁾ ISR은 24시간 동안 진행한다. PSG를 부착하고 25분 동안 잠을 잘 수 있게 하되, 뇌파에서 수면이 나오면 바로 깨워서 검사실 밖으로 내보낸다. 이러한 훈련 25분과 휴식 5분을 합쳐 30분 과정을 24시간 동안 48회 반복하는 것이다. 잠드는 훈련을 집중적으로 반복하여 스스로 잘 수 있게 하는 훈련이다. 아직 3개월 불과하지만 연구들은 ISR이 치료 저항성 불면증에 효과적이라고 보고하였다.³⁵⁾

마음챙김치료(mindfulness-based therapy)도 수면 개선에 효과가 있다고 보고되었다.³⁶⁾ 다만 불면증 개선 효과가 심리적 유연성을 올려주는 마음챙김치료의 일반적인 효과 때문인지, 다른 특별한 수면 개선 기전 때문인지는 명확하지 않고, 다른 CBT-I와 기법과 병행할 때 상승 효과가 있는지도 명확하지 않다.

유럽 수면의학회 지침에서는 광치료와 운동 처방도 약하게 권고하고 있으나, 침, 동종 요법, 요가 등은 치료로 추천하지 않는다.⁴⁾ 미국 수면의학회 지침에서는 바이오피드백 치료를 약하게 권고하고 있다. 하지만 만성 불면증에 대한 바이오피드백 연구들은 서로 상반된 결과를 내어 놓고 있다.³⁷⁾ 최근 연구에서 뉴로피드백도 불면증에서 뛰어난 효과를 보이지 못했다.³⁸⁾ 최근 불면증에서 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation) 효과를 보고한 연구들이 있으나,^{39,40)} 아직 더 많은 근거가 필요하다.

약물치료

이상적인 수면제라면 복용 직후 작용해서 아침까지 유지되다가 기상 직후 작용이 사라져야 하며, 부작용, 금단 증상, 반동성 불면증이 없어야 한다. 그러나 이런 수면제는 존재하지 않는다. 대부분의 약물은 불면증에 대한 단기 효과는 확인되었지만, 장기 복용 시 효과는 뚜렷하지 않고 부작용 위험이 크다.⁴¹⁾

미국수면의학회 지침은 잠이 들기 어려운 초기 불면증에

는 zolpidem, triazolam, eszopiclone, ramelteon, temazepam, zopiclone, 수면 유지가 어려운 중기 불면증에는 zolpidem, doxepin, eszopiclone, temazepam, suvorexant를 약한 수준으로 권고하고 있다. Diphenhydramine, melatonin, trazodone, tigabine, L-tryptophan, valerian 등은 권고하지 않는다. 그러나 대부분 근거가 부족해 미국수면의학회 지침에서도 권고 사항을 무조건 따르기보다는 임상 경험, 과거 약물 반응, 개인적 선호도, 부작용 등을 고려해서 판단해야 한다고 강조하고 있다.³⁾

Benzodiazepine과 benzodiazepine receptor agonist

미국 식품의약품안전처에서 수면제로 공인한 BZD는 일부이며, 미국수면의학회 지침은 triazolam과 temazepam만을 약하게 권고하고 있다.³⁾ 그 외 lorazepam, diazepam, etizolam, clonazepam, bromazepam 등 대부분 BZD에 대해서는 불면증에 대한 임상 연구도 거의 없어 지침에서 제외되었다. 그러나 실제로는 다양한 BZD를 수면 유도 혹은 유지 목적으로 처방하고 있다.

BZD는 수면 시간을 늘리고, 입면 잠복기를 줄여주며, 수면 중 각성을 줄여준다. BZD는 수면 방추를 증가시켜 2단계 수면을 늘리지만 서파 수면을 감소시킨다. BZD는 수면을 수면이라고 느끼게 하여 주관적 불면증도 줄여준다. BZD를 중단하면 다시 불면증이 재발하거나 더 심한 반동성 불면증이 생기거나 금단 증상이 나타날 수 있다. 높은 용량, 장기 복용, 급격한 감량 등이 금단의 위험 인자이다. BZD는 졸음이나 인지기능 저하, 낙상 위험 등의 부작용이 있다. 반감기가 긴 BZD는 수면 중 각성을 줄이지만 낮에도 졸음이 남기도 한다. 반면 triazolam처럼 반감기가 짧은 BZD는 낮에 졸음은 없어도 금단이 더 강할 수 있다.

근래 benzodiazepine receptor agonist(이하 BZRA)가 널리 사용되기 시작했다. 유럽 수면의학회 지침에서는 BZRA가 4주 이내 단기 치료로 효과적이며, BZD과 동등한 효과를 가진다고 하였다. 국내에서는 zolpidem이 대표적인 BZRA이다. Zolpidem은 초기 및 중기 불면증 모두에 효과적이다. 중기 불면증을 위해서는 zolpidem 서방정을 복용하기도 한다. BZRA는 내성이나 습관성이 BZD에 비해 경미할 것으로 기대했지만, 연구 결과가 축적되면서 인지기능 저하, 낙상 등 부작용에서 BZD와 차이가 없다고 알려지게 되었다.⁴²⁾ 특히 zolpidem 복용 후 야간 식이장애, 기억 소실, 수면 중 보행이 흔하다는 것이 알려지면서 더욱 주의가 요구되고 있다.⁴³⁾ 전형적으로는 zolpidem 복용 직후 식사나 엉뚱한 행동을 하고 다음날 아침 기억하지 못하는 모습을 보인다. 고령에 흔하고, zolpidem 용량이 높을수록 흔하다. Zolpidem이 BZD

에 비해 사건 수면, 특히 수면 중 보행이나 야간 식이장애가 더 흔하다.⁴³⁾

최근 점점 더 BZD나 BZRA 장기 복용의 위험에 대한 경고가 커지고 있다. 국내외 장기 추적 연구들에서 BZD와 BZRA는 치매 발생을 증가시켰다.⁴⁴⁾ 이는 정신질환과 신체질환들을 통제된 후에도 유의했으며, 용량이나 복용 기간과 관련이 있었다. BZD와 BZRA 모두 불면증에 대한 장기적인 효과도 확인되지 않았다. 불면증 환자 76.7%가 초기에 BZRA에 반응하지만 장기 복용 후 불면증이 사라지는 경우는 47.7%뿐이었다. 특히 공존 신체질환이나 정신장애가 있는 경우 불면증이 지속될 확률이 2배였다.⁴⁵⁾ 장기적인 효과는 의심스러우며, 위험성이 계속 제시되면서 유럽 수면의학회는 BZD와 BZRA 모두 불면증의 장기 치료로 사용하지 말 것을 강력히 권고하고 있다.

노인, 소아, 청소년에서는 장단기를 불문하고 BZD와 BZRA를 사용하지 않는 것이 원칙이다. 소아에서는 BZD와 BZRA가 아직 식약처 공인을 받지 못했다. 노인에서는 낙상과 골절 위험을 더욱 주의해야 한다. 미국 노인학회의 2015년 발표에서 노인은 모든 BZD와 BZRA를 피하라고 강력하게 권고하면서, 의사가 의심을 가져야 할 10가지 사항 중 하나로 BZD 처방을 꼽았다.⁴⁶⁾

그러나 노인을 포함해 많은 불면장애 환자에게 BZD나 BZRA가 장기적으로 처방되고 있는 것이 현실이다. 불면증 환자에서 BZD와 BZRA를 사용하려면 심각한 경우에만 최소 용량을 사용해야 한다. 내성과 의존성에 대해 미리 설명하고, 단기간만 사용할 것이라고 말해야 한다. 여러 종류의 BZD를 같이 쓰거나 알코올 혹은 각성제와 BZD는 같이 복용하지 않아야 한다.

대부분의 지침들은 BZD나 BZRA를 감량하여 끊기를 권유하고 있다. 그러나 오랫동안 복용하던 수면제를 중단하는 것은 의사나 환자 모두 쉬운 일이 아니다. 의사와 환자 모두 수면제 중단을 피하기도 한다. 장기간 BZD나 BZRA를 복용한 경우 감량은 천천히 진행한다.⁴⁷⁾ 2주 간격으로 5~10%의 용량을 감량하며, diazepam 5 mg 등가 용량 이상을 한꺼번에 줄이지 말고, 최소 4~5일은 같은 용량을 유지한다. 수면제 중단 후 우울증이나 알코올 남용도 평가해야 한다. 완전한 중단이 어렵다면 최대한 낮은 용량으로 줄이는 것을 목표로 한다. 간헐적 복용을 통한 감량과 미리 정해진 일정에 맞춘 감량 중 더 효과적인 방법은 알려지지 않았지만,⁴⁷⁾ CBT-I를 할 때 일정에 따라 줄인 경우가 장기 예후가 좋다는 연구가 있다.⁴⁸⁾ BZD나 BZRA를 끊기 위해 melatonin을 처방하는 것에 대해서는 아직 논란이 있다.⁴⁷⁾

수면제는 위약 효과가 강하다. 2015년 32개 연구에 참여한

3269명을 분석한 결과⁴⁹⁾ 수면제 효과 중 63.5%가 위약 효과였다. 따라서 수면제 중단 시 설명, 지지, 암시가 도움이 된다. 수면제 중단과 CBT-I를 같이 하기도 한다. 최근 메타분석에서 CBT-I는 BZD 중단에 상당히 효과적이라고 발표되었다.⁵⁰⁾ 자기효율증대(self-efficacy enhancement)를 위한 심리치료를 해서 수면제 중단에 대한 자신감을 올리기도 한다.⁴⁷⁾

Melatonin

Melatonin은 연구가 많지 않아 아직 근거가 부족하다. 미국과 유럽의 지침 모두 melatonin을 불면장애 치료로 아직 권고하지 않는다. 그러나 메타분석에는 melatonin 복용 후 입면 잠복기가 짧아지고 주관적 수면의 질이 개선되었다.⁵¹⁾ 환자 만족도도 좋은 편이며, 내성이나 습관성 등이 보고되지 않았다. Melatonin은 반감기가 매우 짧아 수면 유지에 효과가 없어, 최근 melatonin 서방정이 개발되었다. Melatonin 서방정은 취침 2시간 전 복용한다. 55세 이상의 불면장애 환자에 효과적이라고 보고되었다.⁵²⁾ 수면-각성 주기 지연, 교대근무, 시차 적응 등에 melatonin을 쓰기도 한다.⁵³⁾ 그러나 연구에서 사용한 제형이나 평가 방식이 서로 달라 치료 효과에 대한 확실한 근거가 아직 부족하다.^{54,55)} Melatonin 수용체 효현제인 ramelteon도 공인을 받았으나 국내에서는 사용되지 않는다.

진정작용이 있는 항우울제

유럽 수면의학회 지침에서는 진정 작용이 있는 항우울제가 불면장애의 단기 치료로는 효과적일 수 있지만, 장기 치료로는 사용하지 말 것을 강력히 권고한다. 미국 수면의학회에서도 doxepin의 단기적 사용만을 중기 불면증 치료로 약하게 권고할 뿐이다. 미국 수면의학회에서는 trazodone도 초기 및 중기 불면증의 단기 치료로 약하게 권고할 수 있다고 했다. 2018년 Cochrane 리뷰에서도 doxepin과 trazodone의 불면증 개선 효과를 보고했다.⁵⁶⁾ Mirtazapine도 수면 시간을 늘리고 수면 중 각성을 줄인다고 보고되었지만,^{57,58)} 아직 불면장애 단독 치료로는 연구가 충분하지 않다. 5HT-2C 수용체 길항제이면서 melatonin 수용체 효현제로 작용하는 agomelatine이 불면증 개선 효과가 있다는 연구도 있다.⁵⁹⁾

Doxepin은 다른 항우울제와 달리 인지기능 저하 등이 적어 노인에게도 안전한 편이다.⁵⁴⁾ Trazodone 역시 치매에도 사용할 수 있으며 안전한 편이라 알려져 있으나, 노인에서 trazodone 장기 복용이 위험하다는 연구도 있다.⁵⁴⁾ 최근 메타분석에서는 trazodone이 야간 각성을 줄여주고 주관적 수면을 개선하지만 수면 효율을 개선하지는 못한다고 하였다.⁶⁰⁾

Doxepin의 항우울 효과 용량은 75~150 mg인데 비해, 수

면 유도 효과는 3~6 mg에서 나타난다. Trazodone, amitriptyline, mirtazapine 역시 항우울 효과를 위한 용량보다 낮은 용량부터 수면 유도 효과가 나타난다. Doxepin과 mirtazapine의 수면 유도 효과는 항히스타민 효과에 기인한 것으로 추정된다. 진정 작용이 있는 항우울제를 불면장애의 장기 치료로 사용하지 않는 것을 권고하는 것은 항우울제가 습관성은 없다고 해도 주간 졸림, 두통, 항콜린성 부작용, 체중 증가, 하지불안증후군 등의 부작용이 나타날 수 있기 때문이다.

기타 약물

유럽 수면의학회 지침에서는 diphenhydramine과 같은 항히스타민제나 quetiapine과 같은 항정신병 약물을 불면증 치료로 사용하지 않는 것을 강력히 권고하고 있다. 6~15개월령 소아를 대상으로 한 대규모 연구에서 diphenhydramine은 야간 각성을 줄이는 데 효과가 없었다.⁶¹⁾ Diphenhydramine의 항콜린성 부작용이나 주간 졸음에도 주의해야 한다. 항정신병 약물도 수면 시간을 늘리지만 정신과적 질환이 없는 불면장애에 사용하기에는 아직 근거가 부족하다. 항정신병 약물 사용 시에는 체중 증가, 추체외로증후군, 대사증후군 위험을 고려해야 한다. Gabapentin이나 pregabalin은 서파 수면을 증가시키지만 다음날 졸리거나 인지기능 저하가 있을 수 있어 주의해야 한다. 외국에서는 orexin 수용체 길항제인 suvorexant도 불면증 치료제로 공인되었으나 국내에서는 아직 시판되지 않았다. 그 외에도 melanin concentrating hormone, cannabinoid 계열 약물, serotonin 수용체 관련 약물이 새로운 수면제로 주목받고 있다.⁶²⁾

공존 질환이 있는 불면장애의 치료

공존 질환의 치료가 불면증을 경감시킬 수 있지만, 불면장애의 치료도 역시 공존 질환을 호전시킨다. 최근 CBT-I와 같은 불면증 치료 단독으로도 공존 정신장애의 증상을 개선한다는 결과들이 나오고 있다.^{63,64)} 불면증과 우울증은 동시에 혹은 순차적으로 치료해야 한다.⁶⁵⁾ CBT-I와 우울증 인지행동치료(cognitive behavioral therapy for depression) 비교 연구에서 우울증 개선 효과는 양쪽이 비슷했으나, 불면증 개선 효과는 CBT-I가 더 나았다.⁶⁶⁾ 다만 우울증이 너무 심하면 치료 의욕이 떨어지고 역기능적 사고가 심해서 CBT-I 반응이 나쁘다는 보고가 있다.^{25,65)} 약물 치료 역시 우울증과 불면증을 각각 치료할 때 우울증 개선이 더 빠르다고 보고되었다.⁶⁷⁾ 우울증과 불면장애가 같이 있는 경우 진정 효과가 있는 항우울제를 선택하는 경우가 많지만, 항우울 용량보다 수면 유도 용량이 훨씬 낮은 편이므로 이를 고려해야 한다.

PTSD에서도 PTSD 치료 단독으로는 불면증이 호전되지

않지만, CBT-I는 PTSD 증상을 호전시킬 수 있다고 보고되었다.^{63,68)} 지속적 노출 치료(prolonged exposure, 이하 PE) 이전에 CBT-I를 할 수도 있고, CBT-I 이후 PE를 할 수도 있다. 그러나, PE 과정 중 초기에 겪는 불안과 각성이 CBT-I에 방해가 될 수 있어 동시에 진행하지는 않는 편이다. 최근에는 CBT-I와 PE를 통합한 인지치료 기법이 개발되었으며, 불면증과 PTSD 증상 모두에 효과가 있다고 보고되었다.⁶⁸⁾ PTSD를 동반한 불면장애의 약물치료로는 trazodone과 mirtazapine에 대한 연구가 있으나 아직 근거가 부족하다.⁶⁹⁾ PTSD에서 BZD와 항정신병 약물은 남용과 부작용의 위험성 때문에 사용이 추천되지는 않는다.⁶⁹⁾

양극성장애나 조현병 환자의 불면증에는 진정 효과가 있는 quetiapine과 같은 항정신병 약물을 사용하기도 한다. 양극성장애에서 CBT-I를 시행할 때는 수면 제한 때문에 조증 삽화를 유발할 수 있어서, 수면 제한을 제외한 CBT-I를 하기도 한다.²³⁾ 그러나 최근 임상적 관찰하에서는 양극성장애 환자의 불면증에 수면 제한을 사용할 수 있다고 주장하고 있으며, CBT-I가 추가적인 기분 삽화 예방에도 도움이 된다고 보고되고 있다.⁷⁰⁾

물질사용장애나 알코올사용장애가 있는 경우 이를 먼저 치료하고 단주나 단약 상태에서 CBT-I를 시행하는 것이 원칙이다.²³⁾ CBT-I는 알코올사용장애의 불면증 치료에도 효과적이었지만, 알코올 사용량을 줄이지는 못했다.⁶³⁾

불안장애를 동반한 불면장애에서도 CBT-I는 불면과 불안 모두를 호전시킨다.⁷¹⁾ 불안과 불면은 상관관계가 매우 깊으며, CBT-I는 불안을 목표로 한 다양한 기법을 포함하고 있다. 보통 불면은 불안 발생 이후 혹은 동시에 생기는 편이다. 불안은 갑자기 생겼다 사라지지만, 만성 불면증을 일으키는 역기능적 사고와 습관은 불안을 낮추기 위해 자려고 노력하면서 서서히 생기기 때문이다.⁷¹⁾ 따라서 불면증이 고착되기 전인 불안장애 발병 초기에 불면증을 조기 치료해야 한다.⁷²⁾

수면 관련 호흡장애도 불면장애와 같이 있는 경우가 흔하다.⁷³⁾ CBT-I와 수면무호흡증 치료를 같이 하는 것이 양쪽 질환 모두에 효과적이다.⁶³⁾ 수면무호흡증과 불면장애가 같이 있는 경우 수면무호흡증부터 치료할 수도 있고, 불면장애부터 치료할 수도 있다. 수면무호흡증부터 치료하는 경우 이차성 불면증도 치료될 수 있다는 장점이 있지만, 불면장애가 양압기 순응도를 저하시키므로 불면장애부터 치료하는 것을 추천하기도 한다.^{74,75)} 수면 관련 호흡장애나 다른 호흡기 질환이 있을 때는 호흡 억제를 유발할 수 있는 BZD를 쓰지 않거나 최소화해야 한다.

통증이 심한 신체장애를 동반한 불면장애의 경우 trazodone, amitriptyline, gabapentin이나 pregabalin 등을 통증

과 수면 양쪽을 조절하기 위해 쓰기도 한다. 섬망이나 정신병적 장애가 있는 불면장애의 경우 quetiapine을 쓰기도 한다. 일주기 리듬 이상을 동반한 불면장애에는 melatonin이나 광치료를 사용하기도 한다. 하지불안증후군을 동반한 불면장애에서는 gabapentin이나 pregabalin이 불면증과 하지불안 증상 모두에 효과를 보일 수 있다. 수면 박탈로 악화될 수 있는 뇌전증의 경우 수면 제한을 사용하지 않아야 한다.

임신 중인 경우 CBT-I를 약물치료보다 우선하며 실제 임산부들도 CBT-I를 선호한다. 특별한 임신부 불면장애 치료 지침은 없다. BZD나 BZRA가 특별히 기형을 유발한다는 증거는 없지만, 여러 가지 임신 중 합병증 증가를 고려해 복용하지 않는 것이 원칙이다.⁵⁵⁾ Trazodone과 zopiclone이 임신 부에게 상대적으로 안전하다고 한다.⁷⁶⁾ 꼭 BZD나 BZRA가 필요한 경우 임신 중 BZD보다는 zolpidem을 선호한다.⁵⁵⁾

결 론

최근 ICD-11과 DSM-5의 개정과 함께 불면장애의 진단 기준이 개정되면서 진단 분류 체계에 상당한 변화가 있었다. 더 이상 이차성 불면증과 원발성 불면증이라는 개념을 사용하지 않고, 다른 정신장애나 다른 수면장애가 있더라도 공존하는 불면장애가 있음을 명시하고 있다. 이는 불면증에 대한 개념 자체가 불면증은 증상이라는 개념에서, 불면증은 질병일 수도 있다는 개념으로 바뀐 것이다. 불면장애 진단은 신체 증상, 정신 증상, 수면 이상에 대한 상세한 병력 조사를 필요로 하며, 감별 진단을 위해서 PSG나 활동계측기, 혈액검사가 필요한 경우도 있다. ICD-11에서는 불면장애의 아형을 구별하지 않았으나, 최근에는 OSD의 길이 등에 따라 임상적 특성이 다르다는 주장이 제기되면서 불면장애에서도 PSG의 유용성이 제기되기도 하였다.

불면장애의 치료는 CBT-I를 우선한다. CBT-I 요소 중 수면 위생 교육을 제외한 자극 조절, 수면 제한, 이완요법 등은 단독으로도 효과가 있다. 그러나 시간과 노력이 많이 드는 현실적 한계를 극복하기 위해 최근에는 인터넷을 기반으로 한 ICBT-I가 개발되었으며, 방문을 최소화한 BBT-I, 단기 불면증을 대상으로 한 단발 CBT-I, 하루 집중적으로 수면을 훈련시키는 ISR 등이 고안되었다. 약물치료는 CBT-I가 효과가 없거나 불가능할 때만 4주 이내로 최소 용량으로 하는 것이 원칙이다. BZD와 BZRA는 단기적으로 수면을 유도하고 유지시키는 효과는 있으나, 내성이나 부작용, 금단, 사건 수면 등의 문제가 있으며, 최근에는 장기 처방 시 치매 위험이 증가한다고 보고되었다. 따라서 BZD나 BZRA를 감량하거나 중단하도록 노력해야 한다. Melatonin은 아직 불면장애

에 치료로 근거가 명확하지 않다. 다른 질환을 동반하지 않은 경우 진정 작용을 가진 항우울제, 항정신병 약물, 항히스타민제 역시 장기적인 안전성과 효과에 대한 근거가 충분하지 않다. CBT-I가 불면증뿐만 아니라 우울, 불안, PTSD 증상도 치료한다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 신체질환이나 다른 수면장애가 있는 경우에도 불면장애를 독립적으로 치료하는 것이 필요하다.

진단 기준의 개정과 함께 공존 질환이 있더라도 불면장애를 진단할 수 있게 되었다. 아직 CBT-I가 불면증의 최우선 치료이며, 장기간 약물 치료의 위험성 보고는 최근 더 늘어났다. 향후 객관적 수면 시간과 같은 불면장애 아형 분류에 대한 시도가 계속될 것이며, CBT-I의 현실적 장애를 극복할 수 있는 비약물치료 기법 개발과 장기 복용 후에도 안전하고 효과적인 약물 개발도 진행될 것으로 예상된다.

중심 단어 : 불면 · 진단 · 치료.

Acknowledgments

This research was supported by the Brain Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. 2016M3C7A1904336) and National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MEST) (No. 2016R1A2B4011561).

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014.
- 2) American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatry Association;2013.
- 3) Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-349.
- 4) Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700.
- 5) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine;2001.
- 6) Castelnuovo A, Ferri R, Punjabi NM, Castronovo V, Garbaza C, Zucconi M, et al. The paradox of paradoxical insomnia: a theoretical review towards a unifying evidence-based definition. *Sleep Med Rev* 2019;44:70-82.
- 7) Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, Marsh GR. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep* 2002;25:630-640.
- 8) Rezaie L, Fobian AD, McCall WV, Khazaie H. Paradoxical insomnia and subjective-objective sleep discrepancy: a review. *Sleep Med Rev* 2018;40:196-202.
- 9) Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia

- with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev* 2013;17:241-254.
- 10) Fernandez-Mendoza J. The insomnia with short sleep duration phenotype: an update on its importance for health and prevention. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:56-63.
 - 11) Benjamins JS, Migliorati F, Dekker K, Wassing R, Moens S, Blanken TF, et al. Insomnia heterogeneity: characteristics to consider for data-driven multivariate subtyping. *Sleep Med Rev* 2017;36:71-81.
 - 12) Galbiati A, Sforza M, Fasiello E, Castronovo V, Ferini-Strambi L. Impact of phenotypic heterogeneity of insomnia on the patients' response to Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: current perspectives. *Nat Sci Sleep* 2019;11:367-376.
 - 13) Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
 - 14) Benca RM, Buysse DJ. Reconsidering insomnia as a disorder rather than just a symptom in psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 2018;79:me17008ah1c.
 - 15) Currie SR, Clark S, Rimac S, Malhotra S. Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1262-1269.
 - 16) Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006;29:1415-1419.
 - 17) Cheung JMY, Ji XW, Morin CM. Cognitive behavioral therapies for insomnia and hypnotic medications: considerations and controversies. *Sleep Med Clin* 2019;14:253-265.
 - 18) Edinger JD, Wohlgenuth 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.
 - 19) 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.
 - 20) Bjorvatn B, Waage S, Pallesen S. The association between insomnia and bedroom habits and bedroom characteristics: an exploratory cross-sectional study of a representative sample of adults. *Sleep Health* 2018;4:188-193.
 - 21) van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, Lancee J, van Straten A. Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev* 2019;48:101208.
 - 22) Thakral M, Von Korff M, McCurry SM, Morin CM, Vitiello MV. Changes in dysfunctional beliefs about sleep after cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic literature review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;49:101230.
 - 23) Boland E, Goldschmied J, Kayser MS, Gehrman PR. Precision medicine for insomnia. *Sleep Med Clin* 2019;14:291-299.
 - 24) Drerup ML, Ahmed-Jauregui S. Online delivery of cognitive behavioral therapy-insomnia: considerations and controversies. *Sleep Med Clin* 2019;14:283-290.
 - 25) Buenaver LF, Townsend D, Ong JC. Delivering cognitive behavioral therapy for insomnia in the real world: considerations and controversies. *Sleep Med Clin* 2019;14:275-281.
 - 26) Arnedt JT, Cuddihy L, Swanson LM, Pickett S, Aikens J, Chervin RD. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep* 2013;36:353-362.
 - 27) Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, Lord HR, Gonder-Fredrick L, Frederick C, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:68-75.
 - 28) Luik AI, van der Zweerde T, van Straten A, Lancee J. Digital delivery of cognitive behavioral therapy for insomnia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:50.
 - 29) Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, Chopra V, Pfeiffer PN, Conte ML, et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy to treat insomnia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0149139.
 - 30) Salvemini A, D'Onofrio G, Ciccone F, Greco A, Tullio A, Addante F, et al. Insomnia and information and communication technologies (ICT) in elderly people: a systematic review. *Med Sci (Basel)* 2019;7:70.
 - 31) Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen PL, Brar LK, Fletcher ME, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-895.
 - 32) Gunn HE, Tutek J, Buysse DJ. Brief behavioral treatment of insomnia. *Sleep Med Clin* 2019;14:235-243.
 - 33) Troxel WM, Conrad TS, Germain A, Buysse DJ. Predictors of treatment response to brief behavioral treatment of insomnia (BBTI) in older adults. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1281-1289.
 - 34) Ellis JG. Cognitive behavioral therapy for insomnia and acute insomnia: considerations and controversies. *Sleep Med Clin* 2019;14:267-274.
 - 35) Lack L, Scott H, Lovato N. Intensive sleep retraining treatment of insomnia. *Sleep Med Clin* 2019;14:245-252.
 - 36) Rash JA, Kavanagh VAJ, Garland SN. A meta-analysis of mindfulness-based therapies for insomnia and sleep disturbance: moving towards processes of change. *Sleep Med Clin* 2019;14:209-233.
 - 37) Melo DLM, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Biofeedback therapies for chronic insomnia: a systematic review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2019;44:259-269.
 - 38) Schabus M, Griessenberger H, Gnjecza MT, Heib DPJ, Wislowska M, Hoedlmoser K. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain* 2017;140:1041-1052.
 - 39) Huang Z, Li Y, Bianchi MT, Zhan S, Jiang F, Li N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Brain Stimul* 2018;11:1103-1109.
 - 40) Jiang CG, Zhang T, Yue FG, Yi ML, Gao D. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys* 2013;67:169-173.
 - 41) Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165:103-112.
 - 42) Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription benzodiazepine use among older adults: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26:264-273.
 - 43) Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, Ho SS, Fois RA, Hibbs DE, et al. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in the United States 2003-2012. *J Clin Sleep Med* 2017;13:223-234.
 - 44) Lee J, Jung SJ, Choi JW, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0204413.
 - 45) Pillai V, Roth T, Roehrs T, Moss K, Peterson EL, Drake CL. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep* 2017;40.
 - 46) By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-2246.
 - 47) Hintze JP, Edinger JD. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia. *Sleep Med Clin* 2018;13:263-270.
 - 48) Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Guay B, Morin CM. Long-term maintenance of therapeutic gains associated with cognitive-behavioral therapy for insomnia delivered alone or combined with zolpidem.

- Sleep 2017;40:zsx002.
- 49) Winkler A, Rief W. Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2015;38:925-931.
 - 50) Takaesu Y, Utsumi T, Okajima I, Shimura A, Kotorii N, Kuriyama K, et al. Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;48:101214.
 - 51) Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017;34:10-22.
 - 52) Wade A, Downie S. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia in patients over 55 years. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1567-1572.
 - 53) Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:543-548.
 - 54) Sys J, Van Cleynenbreugel S, Deschodt M, Van der Linden L, Tournoy J. Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2019.
 - 55) Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalter K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1465-1473.
 - 56) Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD010753.
 - 57) Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2017;31:327-337.
 - 58) Ruwe F, IJzerman-Boon P, Roth T, Zammit G, Ivgy-May N. A phase 2 randomized dose-finding study with esmirtazapine in patients with primary insomnia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:457-464.
 - 59) Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:913-923.
 - 60) Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, Meng HQ, Chen MY, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2018;45:25-32.
 - 61) Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, Krist A, Rubin HR. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIRED study--a randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:707-712.
 - 62) Hoyer D, Allen A, Jacobson LH. Hypnotics with novel modes of action. *Br J Clin Pharmacol* 2019.
 - 63) Raglan GB, Swanson LM, Arnedt JT. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with medical and psychiatric comorbidities. *Sleep Med Clin* 2019;14:167-175.
 - 64) Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, Maree RD, Germain A, Reynolds CF, et al. Effect of insomnia treatments on depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2018;35:717-731.
 - 65) Asarnow LD, Manber R. Cognitive behavioral therapy for insomnia in depression. *Sleep Med Clin* 2019;14:177-184.
 - 66) Blom K, Jernelöv S, Rück C, Lindefors N, Kaldo V. Three-year follow-up comparing cognitive behavioral therapy for depression to cognitive behavioral therapy for insomnia, for patients with both diagnoses. *Sleep* 2017;40:zsx108.
 - 67) Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1052-1060.
 - 68) Colvonen PJ, Straus LD, Stepnowsky C, McCarthy MJ, Goldstein LA, Norman SB. Recent advancements in treating sleep disorders in co-occurring PTSD. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:48.
 - 69) Akinnusi M, El Solh AA. Drug treatment strategies for insomnia in patients with post-traumatic stress disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:691-699.
 - 70) Kaplan KA, Harvey AG. Behavioral treatment of insomnia in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:716-720.
 - 71) Glidewell RN, McPherson Botts E, Orr WC. Insomnia and anxiety: diagnostic and management implications of complex interactions. *Sleep Med Clin* 2015;10:93-99.
 - 72) Uhde TW, Cortese BM, Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:269-276.
 - 73) Al-Jawder SE, Bahammam AS. Comorbid insomnia in sleep-related breathing disorders: an under-recognized association. *Sleep Breath* 2012;16:295-304.
 - 74) Sweetman A, Lack L, Catcheside PG, Antic NA, Smith S, Chai-Coetzer CL, et al. Cognitive and behavioral therapy for insomnia increases the use of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea participants with comorbid insomnia: a randomized clinical trial. *Sleep* 2019;42:zsz178.
 - 75) Gupta R, Zalai D, Spence DW, BaHammam AS, Ramasubramanian C, Monti JM, et al. When insomnia is not just insomnia: the deeper correlates of disturbed sleep with reference to DSM-5. *Asian J Psychiatr* 2014;12:23-30.
 - 76) Miller MA, Mehta N, Clark-Bilodeau C, Bourjeily G. Sleep pharmacotherapy for common sleep disorders in pregnancy and lactation. *Chest* 2020;157:184-197.