

불면증의 약물치료

Pharmacotherapy of Insomnia

김 석 주 | 가천의대 정신과 | Seog Ju Kim, MD

Department of Psychiatry, Gachon University College of Medicine

E-mail : sjkim@gilhospital.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 719 - 726

Abstract

As insomnia is a common symptom caused by diverse disorders, treatment tools for the insomnia differ depending on the underlying cause. Hypnotics can be used for primary insomnia. As hypnotics show excellent short-term efficacy, they would be useful as short-term (< 4 weeks) treatments for transient insomnia. There has been much controversy over long-term hypnotic use for chronic insomnia. Evidence supporting safety and efficacy of the long-term hypnotic use is insufficient. Therefore, rather than using hypnotics alone, non-pharmacological treatments are recommended more for chronic primary insomnia. Although various benzodiazepines have widely been used as hypnotics, there have been concerns over tolerance, rebound insomnia, dependency, cognitive decline and psychomotor slowness. In efforts to relieve these concerns, selective benzodiazepine agonists like zolpidem have been introduced as novel hypnotics. Sedating antidepressants, melatonin and anti-histamine have also been used in order to manage insomnia. However, their efficacy for primary insomnia has yet to be proven.

Keywords: Insomnia; Benzodiazepine; Zolpidem; Pharmacotherapy

핵심용어: 불면증; 벤조디아제핀; 졸피뎀; 약물치료

서론

불면증은 잠이 들기 힘들거나, 잠을 계속 유지하기 어렵거나, 너무 일찍 깨서 다시 잠들지 못하는 증상이다. 보통 여성에서 흔하며, 수면 유지 곤란이나 새벽에 일찍 깨는 증상은 특히 노인에서 더 흔하다. 불면증은 성인의 12%에서 나타나는 흔한 증상이며, 일차 진료기관에 방문하는 환자의 20%가 유의한 수면 이상을 호소한다(1).

불면증은 피로 등의 신체 증상, 기억력이나 집중력 등의 인지기능 저하, 우울이나 불안과 같은 정동 증상을 야기해 삶의 질을 떨어뜨린다. 또한 불면증이 지속되는 경우 우울장애 등 정신장애 발생 위험이 높다. 따라서 그 중요성이 널

리 인식되어 원인 규명과 치료 등에 대한 연구가 지속되어 왔다.

그런데 불면증은 하나의 진단으로 생각할 수 없다. 불면증은 다양한 원인에 의해 발생하는 증상이다. 당연히 각 원인에 따라 치료 방식이 전혀 다르다. 불면증의 가장 흔한 원인은 우울장애나 불안장애와 같은 정신과적 장애이다. 이는 전체 불면증의 46%에 달한다(2). 이런 경우 정신과적 장애의 치료를 우선시 해야만 한다. 마찬가지로 내과적 질환에 의한 통증, 호흡곤란 등에 의한 불면증은 이들 내과적 증상 치료가 끝 불면증의 치료라고 할 수 있다. 또한 수면무호흡 증에 의한 불면증은 지속적 양압 공급(continuous positive airway pressure)과 같은 수면무호흡 치료로, 하지 불안증

후군에 의한 불면증은 ropinirole이나 pramipexole과 같은 약물로 치료할 수 있다. 이러한 경우 수면제 처방과 같은 별도의 치료가 없더라도 원인 질환의 치료에 의해 불면증은 호전될 수 있다.

그러므로 불면증을 호소하는 환자를 만나는 경우 정신과적, 내과적 원인을 밝히기 위한 병력조사가 필수적이다. 불면증 발생 시기나 지속기간, 수면 시간, 교대근무 여부, 잠자리 환경, 코골이나 하지불안 증상 동반 여부 등의 수면력 조사가 중요하다. 무엇보다도 불안장애나 우울장애가 동반된 경우가 가장 많으므로 정신과적인 평가는 필수적이다. 음주력이나 약물 복용, 카페인류 섭취 등에 대해서도 조사해야 한다. 수면무호흡증이 의심이 되는 경우 야간 수면다원검사가 필요하다.

그러나 내과적/정신과적 질환이나 원발성 수면장애가 분명치 않은 경우에도 불면증이 생길 수 있다. 미국 정신의학회의 공식 진단기준(Diagnostic and Statistical Manual IV, DSM-IV)에서는 정신과적 장애, 내과적 신체 질환, 호흡 관련 수면장애, 일주기리듬장애, 다른 수면 관련 장애, 물질 관련 장애에 관련되지 않은 불면증을 일차성 불면증으로 본다. 국제 수면의학회 분류(International classification of sleep disorder, ICSD)에서는 일차성 불면증의 진단범주를 사용하지 않으며, DSM-IV의 일차성 불면증의 범주에 해당하는 ICSD상의 질환은 정신생리성 불면증, 수면상태오각성(sleep state misperception), 특발성 불면증 등이 있다.

일차성 불면증은 정신과적 장애에 의한 불면증에 이어 두 번째로 흔한 불면증의 원인이다(2). 대표적인 일차성 불면증인 정신생리성 불면증은 수면 환경에서 정신생리성 각성이 이루어져서 생기는 불면증이다. 이런 경우 별도의 불안, 우울, 스트레스가 없어도 잠을 자야 된다는 생각에 집착하게 되어 자려고 하면 역설적으로 깨게 되는 경우가 많다. 잠자리에서는 자야 한다는 생각을 계속하고, 잠이 오지 않는 상태에 대해 불안해하고 좌절하는 경우가 흔하다. 역설적으로 낯선 환경이나 자려고 노력하지 않는 상황(예: TV 시청이나 독서) 중에는 잠드는 경우가 있다. 수면제는 대체로 일차성 불면증에 사용되는 경우가 많다. 따라서 본 논문은 일

차성 불면증의 약물 치료에 중점을 두어 서술할 것이다.

불면증의 비약물 치료

불면증에 수면제를 처방하면 단기적인 효과를 볼 수 있다. 그러나 장기간 수면제를 처방하는 경우 약물에 대한 내성, 의존성, 오남용 가능성, 각종 부작용, 반동성 불면증, 낮 시간의 인지기능 저하 등이 초래될 가능성이 있다. 따라서 불면증, 특히 정신생리성 불면증에서는 비약물 치료가 우선적으로 권고되고 있다.

불면증의 비약물 치료로는 자극조절, 수면 제한법, 이완 훈련, 인지치료, 수면 위생 교육 등의 다양한 치료법이 있다. 이러한 치료법은 한 가지만 사용하지 않고 다양한 조합으로 사용하는 경우가 많다. 비약물 치료가 효과적인 근거에 대해 환자가 잘 이해해야 치료를 잘 따른다. 따라서 환자에게 매우 자세한 설명이 필요하다.

자극 조절(stimulus control)이란 잠자리 등의 수면 환경과 수면과의 관계를 재조정하는 기법이다. 만성 불면증에서는 잠자리에서 억지로 자려고 노력하다 보니, 수면 환경이 수면이 아니라 각성을 유발하도록 조건화(conditioning)되어 있다. 이를 해제하는 것이 자극 조절 기법이다. 졸릴 때만 잠자리에 눕고, 잠이 오지 않으면 잠자리에서 일어나게 한다. 잠자리에서는 TV나 독서 등을 금지하며, 밤에 잘 못 자도 항상 같은 시간에 일어나고 낮잠은 금한다.

수면 제한법(sleep restriction)은 환자가 잠자리에 누워 있는 시간을 줄이는 방법이다. 경도의 수면 부족을 인위적으로 유발해 수면 효율을 높이는 것이 목표이다. 수면 효율이 85% 이상이면 15~20분 정도씩 잠자리에 누워있는 시간을 늘려 나간다. 누워있는 시간을 5시간 이하로는 줄이지 않는다.

이완 훈련은 신체적 긴장이나 수면에 대한 반복적인 생각을 줄이는 기법이다. 점진적 근육이완(progressive muscle relaxation)은 특정한 근육의 긴장과 이완을 반복하게 하는 기법이다. Biofeedback은 자신의 생리적 변수를 기기를 통해 피드백을 받으면서 스스로 긴장과 각성을 조절하는 기법이다. 그 외 자율훈련법(autogenic training)과 심상훈련

(imagery training) 등이 있다.

인지치료는 수면에 대한 비적응적인 태도나 믿음을 교정하는 것이다. 불면증, 특히 정신생리성 불면증 환자는 잠에 지나치게 집착하고 불면의 후유증을 과대 평가하는 경향이 있다. 즉, 잠을 못 자면 불안이 심해지고, 그 불안 때문에 더욱 못 자는 악순환을 그리는 것이다. 인지치료는 수면에 대한 비현실적인 기대(예: 매일 8시간 이상은 자야 한다), 잘못된 원인 추정(예: 못 자는 것은 몸에 이상이 생긴 것이다), 불면의 결과에 대한 과대 평가(예: 불면증으로 큰 병이 생길 것이다)를 교정하는 것이다. 야간에도 자지 않고 깨어 있도록 노력하는 역설적 의도(paradoxical intention)를 사용하기도 한다.

수면 위생 교육은 카페인이나 술을 피하게 하며, 저녁에는 과도한 운동을 금지하고 아침에 규칙적인 운동을 하게 하며, 침실 환경을 조용하고 편안하게 하고, 취침 직전의 과식을 금지하고, 기상 후 30분 이내에 30분 이상 햇빛을 쬐도록 하고, 취침 2시간 내에 목욕을 하고, 잠자리에서 시계를 치우도록 교육하는 것이다. 수면위생교육은 임상에서 쉽게 실시할 수 있지만 단독으로는 효과가 약하다는 단점이 있다.

이러한 비약물치료의 효과는 수면다원검사 등의 객관적인 검사로 대부분 입증되었다. 더욱이 비약물치료는 수면제 처방에 비해 장기적인 치료 지속 효과가 크고, 부작용이 적고, 의존성/내성의 위험이 없다. 또한 다른 신체 질환 때문에 생기는 이차성 불면증이나 노인 불면증, 수면제 내성이 생긴 불면증에도 효과가 있다(1).

그러나 비약물 치료는 대부분 약물치료에 비해 가격이 높고, 치료 기간이 4~8주 이상 걸리며, 익숙하지 않은 일차 진료의가 시행하기 어려우며, 환자의 노력도 상당히 필요하다는 단점이 있다(3). 따라서 불면증의 원인과 기간, 현실적 여건을 고려하여 약물치료, 비약물치료 또는 약물/비약물 병행치료 중 하나를 선택해야 할 것이다.

수면제 사용의 원칙

이상적인 수면제는 다음 특성이 있어야 한다(2). 작용 시간이 빠르고, 야간과 이른 새벽의 각성을 막아주며, 정상 수

면 구조를 유지하게 하며, 낮의 졸림이나 부작용이 없으며, 활성 대사물이 없고, 약물 상호작용이 없으며, cytochrome P 450 (CYP 450)으로 대사되지 않으며, 남용/내성/반동성 불면증이 없으며, 과량 복용해도 안전하며, 노인에서도 고정된 용량으로 사용할 수 있고, 불면증의 생리적 원인을 교정하는 것이 이상적인 수면제이다. 그러나 실제로 이러한 이상적인 수면제는 존재하지 않는다. 따라서 의사는 불면으로 인한 고통이나 삶의 질 저하가 심하다고 판단할 때만 수면제를 사용해야 한다.

일반적으로 수면제는 경구 복용한다. 저용량으로 시작하여 가장 효과적인 최소 용량을 찾아 투여해야 한다. 처음에는 매일 투약하는 것이 효과와 부작용을 판정하고 최소 용량을 정하는 데 유리하나, 나중에는 간헐적으로 복용하기도 한다. 스스로 필요할 때만 복용하는 것이 도움이 될 수도 있지만, 일부 정신생리성 불면증 환자들은 수면제 복용 여부를 밤마다 고민하면서 수면에 더욱 집착하는 악영향을 받을 수 있다. 수면제를 늦게 복용하면 낮에 졸릴 수 있다. 하지만 잠이 계속 오지 않으면 수면제를 먹고 자면 된다는 생각이 환자를 안심시키고 불면증을 줄일 수도 있어, 기상 시간이 4~5시간 이상 남은 경우에는 반감기가 짧은 약물을 복용하게 하기도 한다. 이렇듯 환자의 특성에 따라 복용 방법이나 시간이 다를 수 있다.

수면제는 4주 이내의 일시적인 불면증에만 사용하도록 추천되어 왔다. 점차 효과가 떨어지는 내성 때문에 장기적인 효과가 없다고 보았기 때문이다. 만성 불면증의 경우 수면제를 중단하고 원인을 찾아내 치료하는 것이 원칙이다. 최근 zolpidem과 같은 새로운 수면제가 개발되고, 일차성 불면증이 생각보다 흔하며, 일차성 불면증 자체가 정신 장애의 위험인자가 되며, 적정 용량을 유지하면 불면증이 악화되지는 않는다는 보고가 나오면서, 수면제의 장기 사용도 도움이 될 수 있다는 논란이 있다(1, 3). 그러나 현재까지 수면제의 장기적인 사용의 효능과 안전성에 대한 연구는 많지 않다. 더욱이 비약물치료보다는 장기적 효과가 떨어진다고 여러 연구에서 밝혀져 있다(4). 따라서 만성 불면증의 치료로 수면제를 우선시하는 것은 아직도 추천하기는 어렵다.

국내에서 처방되는 대표적인 수면제는 benzodiazepine

Table 1. Characteristics of benzodiazepine receptor agonist used for insomnia.

	Half-life	Onset of action	Duration of action	Active metabolites	Usual Dose
Quazepam	25~79 hr	1~2 hr	10~20 hr	Yes	7.5~15 mg
Flurazepam	40~150 hr	1~2 hr	10~20 hr	Yes	15~30 mg
Triazolam	1.5~5.5 hr	< 30 min	2~5 hr	No	0.125~0.5 mg
Estazolam	10~24 hr	1~2 hr	6~10 hr	No	1~2 mg
Temazepam	3.5~18.4 hr	1~2 hr	6~10 hr	No	15~30 mg
Zolpidem	1.4~4.5 hr	< 30 min	3~8 hr	No	5~10 mg
Zolpidem CR	1.6~4.1 hr	< 30 min	3~8 hr	No	6.25~12.5 mg

계통의 여러 약물과 zolpidem이다. 미국 식품의약품안전청에서는 benzodiazepine 계통 약물 중 quazepam, flurazepam, triazolam, estazolam, temazepam을 수면제로 공인하고 있다. 그러나 국내에서 널리 사용되는 lorazepam이나 diazepam과 같은 benzodiazepine을 수면제로 처방하지 못할 특별한 이유는 없다(5). Benzodiazepine 외에도 zolpidem과 같은 내약성이 더 뛰어난 수면제들도 공인을 받았다. 수면제로 공인되지 않았지만 그 외 다양한 약물이 불면증에 처방되고 있다. 진정성 항우울제, melatonin, 항histamine제가 대표적인 약물이다. 우울증이 없는 만성 불면증에서 진정성 항우울제 처방에 대해서는 논란이 있다. 만성 불면증에는 benzodiazepine보다는 의존성이 없는 진정성 항우울제가 낫다는 주장도 있고(5), 반대로 진정성 항우울제의 효능이나 안전성이 입증되지 않았으므로 우울증이 없는 불면증에서는 benzodiazepine 혹은 zolpidem이 낫다는 주장도 있다(1, 3).

BENZODIAZEPINE

Benzodiazepine은 2개의 benzene 고리와 1개의 diazepine 고리를 가진 구조로 이루어져 있다. Benzodiazepine은 gamma aminobutyric acid_A (GABA_A) 수용복합체(receptor complex)에 있는 benzodiazepine 수용체 효현제이다. GABA는 중추신경계에 가장 흔한 억제성 신경전달물질이다. GABA_A 수용복합체는 α , β , γ , δ , ρ 의 5개의 소단위(subunit)로 구성되어 있으며, benzodiazepine

수용체를 비롯한 여러 수용체들이 있다. Benzodiazepine은 GABA_A 수용복합체의 chloride 이온 채널을 자주 열리게 하고, chloride의 세포내 유입을 증가시켜, 신경세포를 과분극(hyperpolarizatoin)시키고 억제한다.

Benzodiazepine 수용체는 중추성과 말초성으로 나눌 수 있는데 1형과 2형 수용체는 중추성이며, 3형 수용체는 말초성이다. 중추신경계에 퍼져 있는 1형 수용체는 $\alpha 1$ 소단위를 포함하고 수면과 관계가 있다. 대뇌 피질, 선조체, 해마, 척수에 분포하는 2형 수용체는 $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ 소단위를 포함하며 근이완효과, 정신운동기능 저하, 항경련효과와 관련이 있다. 3형 수용체는 전신에 분포하며 중추성 수용체와는 구조가 상당히 다르며 급단증상이나 내성과 관련이 있다. Benzodiazepine은 이 모든 수용체에 효현제로 작용하며, 뒤에 설명할 zolpidem은 1형 수용체에만 작용한다.

Benzodiazepine은 보통 위장관으로 빠르게 흡수되어 1~1.5시간 이내에 최고 농도에 달한다. 대부분의 Benzodiazepine은 지용성이며 쉽게 중추신경계로 유입되며, 혈중 농도와 뇌척수액 농도에 큰 차이가 없다. 하지만 독성 검사의 목적이 아닌 경우 임상에서 혈중 농도를 측정하지는 않는다.

Benzodiazepine의 종류에 따라 대사 방법은 다르다. 보통 CYP 450으로 대사되나, temazepam과 같은 약물은 glucuronization으로 대사된다. Quazepam이나 flurazepam과 같이 활성 대사물(active metabolite)이 있는 benzodiazepine은 반감기가 길다. 반면 triazolam같은 benzodiazepine은 반감기가 매우 짧고 활성 대사물도 없

다. Benzodiazepine의 작용 시작 시간은 반감기 뿐 아니라 지용성의 정도에 따라서도 달라질 수 있다. Flurazepam처럼 수면제로 사용되는 약물은 반감기가 길더라도 지용성이 높아 작용시작이 느리지는 않다.

이러한 약리학적 특성에 따라 benzodiazepine은 지속성(long-acting) benzodiazepine과 속효성(short-acting) benzodiazepine으로 나눌 수 있다. 지속성 benzodiazepine은 복용 후 효과가 나타나기까지 오래 걸리며 그 대신 효과의 지속기간이 길다. 반면 속효성 benzodiazepine은 복용 후 금방 효과가 나타나며 효과의 지속기간이 짧다. 일반적으로 지속성 benzodiazepine은 낮의 졸림이나 정신운동기능 저하가 더욱 크며, 속효성 benzodiazepine의 경우 급단 현상이나 반동성 불면증이 더욱 큰 것으로 알려져 있다. 따라서 잠이 들기 어려운 불면증의 경우 속효성 benzodiazepine, 수면 유지가 어렵거나 새벽에 너무 일찍 깨는 경우 지속성 benzodiazepine을 선택하는 편이다(2). 하지만 서로 다른 benzodiazepine의 특성, 효능, 부작용을 실제로 비교한 연구는 많지 않다.

Benzodiazepine은 불면증에 단기적 효과가 크다. 수면 다원검사에서 수면 효율의 증가, 입면잠복기의 감소, 입면 후 각성 시간의 감소, 총수면시간의 증가를 보였다. 그러나 서파 수면과 REM 수면의 감소가 있어 수면 구조가 변한다. 또한 수면 뇌파에서 수면방추(sleep spindle)가 증가한다. 주관적인 효과도 커서 많은 환자들이 수면 개선 효과를 보고하며 만족도가 높다. 불면증 환자들은 실제로 자고 나서도 못 잤다고 착각하는 경우가 많은데 triazolam 투여 후 이러한 착각도 호전되었다(1).

Benzodiazepine을 비롯한 수면제들의 공통적인 부작용은 낮 시간의 졸림이다. 반감기가 긴 약물일수록 심하다. 졸림과 동반되어 인지기능이나 운동기능의 장애가 있을 수 있다. 특히 운전중 교통사고의 위험이 문제가 될 수 있다. 정신생리성 불면증이나 불안증상을 동반한 경우 낮에도 각성이 증가되어 있어 수면제로 인한 낮의 졸림은 덜하다(1). 반면 수면무호흡증이나 하지불안 증후군에 의한 불면증에서는 수면제 처방이 주간 졸림을 더 악화시킨다.

모든 benzodiazepine은 전진성 기억상실(anterograde

amnesia)을 일으킬 수 있다(5). 투약 직후부터 잠들 때까지의 기억을 하지 못 하는 경우가 많다. 전진성 기억상실은 약물의 혈중 농도와 관계가 깊고 용량이 높을수록 심하고 흔하다. 속효성 benzodiazepine의 경우 후향성 기억상실(retrograde amnesia)도 나타날 수 있다(5).

불면증은 노인에서 더 흔하지만, 노인에서의 benzodiazepine 사용은 특히 주의를 요한다. 노인은 속효성 benzodiazepine과 지속성 benzodiazepine 모두에서 부작용의 위험이 높다(2). 노인은 수면제의 효과도 떨어지며, 다른 질환을 가지고 있거나, 다른 약물을 복용하는 경우도 많다(2). 노인이 benzodiazepine을 복용하는 경우 넘어지는 경우가 늘고 이 때 부상을 입을 수도 있다. 다른 중추신경계 약물과 함께 복용하는 경우 더욱 주의해야 한다. 또한 benzodiazepine의 장기적 사용은 노인에게 인지기능 저하를 일으킬 수 있다. 치매 환자의 경우에는 탈억제(disinhibition)가 일어나 혼란과 불안 증상을 가중시키는 경우도 있으므로 더욱 주의해야 한다.

Benzodiazepine의 과용량 복용시 치명적인 위험은 높지 않은 편이다. 그러나 술이나 다른 중추신경계 억제 약물과 같이 복용하는 경우 위험할 수 있으므로 주의해야 한다. Benzodiazepine은 호흡을 억제할 수 있으나 정상인에게는 거의 문제가 되지 않는다. 다만 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 경우에는 유의해야 한다. 수면무호흡증이 있는 것을 모르고 투여하는 경우 수면무호흡증이 악화될 수 있다. 따라서 수면무호흡증이 있는 경우 benzodiazepine 사용은 하지 않아야 한다. 이러한 호흡 억제는 지속성 benzodiazepine인 경우 더 심하다. 약물이나 알코올 의존이 있는 경우 의존성의 위험이 높아지므로 수면제로서의 benzodiazepine 사용은 하지 않아야 한다. 심한 간질환이 있는 경우 약물의 대사에 영향을 줄 수 있어 주의해야 한다.

Benzodiazepine은 쉽게 태반을 통과하므로, 임신중 불면증 치료를 위한 benzodiazepine 사용은 하지 않는다. 특히 임신 3분기에 복용하는 경우 분만 직후 신생아가 급단증상을 겪을 수 있다. Benzodiazepine은 모유로도 분비되므로 수유중에는 benzodiazepine 복용이나 수유 두 가지 중 하나만을 선택하는 것이 좋다.

Benzodiazepine을 중단하는 경우 다양한 문제가 생길 수 있다. 이는 크게 재발(relapse), 반동성 불면증(rebound insomnia), 금단 증상(withdrawal symptom)으로 나눌 수 있다. 재발은 약을 중단하면서 원래의 불면증이 다시 나타나는 것이며, 반동성 불면증은 투약 이전보다 불면증이 더 심해지는 것이다. 금단 증상은 이전에는 없던 불안, 짜증, 오심, 진전, 이상감각 등의 다양한 증상이 나타나는 것이다. Benzodiazepine 복용 기간이 길수록 반동성 불면증이 잘 나타난다는 주장도 있고(5), 복용 기간과 반동성 불면증 발생은 무관하다는 주장도 있다(1). 반동성 불면증이나 금단 현상은 속효성 benzodiazepine에서 더욱 심하며, 이를 줄이기 위해서는 용량을 서서히 낮추며 약물을 끊는다.

Benzodiazepine은 분명히 의존성이 있는 약물이며 1~2달 사용 이후에 내성이 발생할 수 있다(5). 반면 많은 불면증 환자들이 benzodiazepine을 단기간만 사용하며, 불면증에서 benzodiazepine 용량이 유지되는 경우가 많았고, 수면제로 benzodiazepine을 처방하는 경우 낮에 복용하는 경우가 드물다며 benzodiazepine의 의존성이 과장되었다는 주장도 있다(1, 3). 하지만 이러한 반론 역시 충분한 증거가 있는 것이 아니므로 임상에서는 benzodiazepine의 의존성을 항상 염두에 두어야 한다.

ZOLPIDEM

Benzodiazepine 이후 새로운 수면제들이 개발되었다. 이들은 non-benzodiazepine, Z-drug 등으로 불리나 실상은 benzodiazepine 수용체 1형의 선택적 효현제이다. 대표적인 약물이 zolpidem이며, 국내에는 시판되지 않지만 zaleplon과 zopiclone도 여기 속한다. 본 논문에서는 국내에 시판중인 zolpidem을 중심으로 설명할 것이다.

Zolpidem은 imidazopyridine 화합물이다. 반감기가 매우 짧고, 활동성 대사물은 없다. Benzodiazepine과는 달리 식후에는 흡수가 느려진다. 혈중 농도가 최고에 달하는데 1.6시간 밖에 걸리지 않는다. 따라서 잠들기 어려운 불면증에 더욱 효과가 좋으며, 낮 시간의 졸음이 별로 없다. CYP 450으로 대사된다. Zolpidem은 benzodiazepine 수

용체 1형의 $\alpha 1$ 소단위에 선택적으로 작용한다. 따라서 zolpidem은 수면과 기억 상실과는 관련이 있지만, 근육이완이나 항불안 효과와는 관련이 없다. 이런 약리학적 특성 때문에 높은 내약성이 기대되어 수면제로서 큰 각광을 받았다. Benzodiazepine과 zolpidem의 특성은 Table 1에 정리되어 있다.

Zolpidem도 benzodiazepine과 마찬가지로 복용 후에 수면다원검사에서 수면효율 증가, 입면잠복기 감소, 입면 후 각성 시간 감소, 총수면시간 증가를 보였다. 그러나 benzodiazepine과는 달리 서파 수면이나 REM 수면에 큰 영향이 없으며 서파 수면의 경우 오히려 증가한다는 보고도 있다. 아직 명확한 결론은 없지만 REM 수면과 서파 수면이 정신 기능에 중요하다는 주장이 있어 이는 benzodiazepine에 대한 zolpidem의 잠재적인 강점으로도 볼 수 있다. 환자들의 zolpidem에 대한 만족도는 매우 높은 편이다. Zolpidem도 tirazolam처럼 실제로 자고도 못 잤다고 생각하는 경우를 줄인다(1).

Zolpidem은 취침 전 경구 복용한다. 보통 5 mg으로 시작하며 10 mg 정도를 유지하나, 아주 특수한 경우 최대 용량인 20 mg를 복용하는 경우도 있다. 다른 진정효과를 가진 약물과 병용하는 경우 부가적인 효과나 부작용이 나타날 수 있다.

Zolpidem은 내약성이 우수한 편이며, 근이완 효과가 약하므로 호흡 억제도 미미한 편이다(1). 나타날 수 있는 부작용은 졸림과 어지러움증이며 용량에 비례한다(2). 하지만 Zolpidem 복용 후 전진성 기억상실이 드물지 않다. 이 역시 용량에 비례하므로 전진성 기억상실이 나타나는 경우 용량을 낮추거나 중단하기를 추천한다. 그러나 종종 환자들은 전진성 기억상실이 zolpidem 때문에 생겼음을 알고도 불면증 때문에 투약을 지속하고 싶어하기도 한다. Zolpidem 역시 노인에서 낙상의 위험을 증가시킨다(2).

Zolpidem을 단기적으로 사용했을 때에는 금단증상이나 반동성 불면증이 생기는 경우는 많지 않다. 장기간 zolpidem에 노출되더라도 GABA_A 수용복합체의 변화가 크지 않았으며(3), 6개월 zolpidem 복용 후에도 내성이나 반동성 불면증이 없다는 보고도 있었다(1). 이에 따라 zol-

pidem을 만성 불면증에 장기 처방하는 것도 가능할 것으로 추정하기도 하지만 아직 효능이나 안전성에 대한 증거가 부족해 적극적으로 추천하기는 어렵다(3, 5).

Zolpidem의 반감기가 너무 짧아 일단 잠이 오게 하는 데는 효과가 좋지만 수면 유지 효과는 약할 수 있다는 주장이 있었다. 따라서 최근 zolpidem의 서방형 제제(extended release, CR)가 개발되었다. 이 제형은 2점으로 이루어져 있고, 외부 2/3은 보통의 zolpidem처럼 즉시 분비되어 잠드는 것을 유도한다. 나머지 1/3은 3시간 이후에 분비되어 치료 농도를 유지하게 하여 수면을 유지시킨다. 반감기 자체의 큰 차이는 없으며, 역시 식후에 흡수가 느려질 수 있다. 통상적인 처방 용량은 6.25~12.5 mg이다.

기타 약물

Benzodiazepine 수용체 길항제 이외에 가장 흔히 사용되는 것은 진정효과를 가지고 있는 항우울제들이다. 항우울제는 의존성이 거의 없다는 장점이 있어 약물이나 알코올 의존이 있는 환자들의 불면증에 추천된다. 많은 불면증 환자들이 우울 증상이 있으므로, 진정성 항우울제로 불면증과 우울증 모두를 치료할 수 있다. 그러나 우울증이 없는 불면증에서의 항우울제의 수면 유도 효과에 대한 연구는 많지 않다(1, 4). 전통적인 진정성 항우울제로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)가 있으며, trazodone과 mirtazapine도 불면증에 자주 사용된다.

TCA는 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제해 항우울효과를 가진다. 대부분 위장관으로 빠르게 흡수되어 간으로 대사된다. 그러나 개인간의 격차가 심해 대사가 느린 환자들에 대해 주의해야 한다. 반감기가 15~30시간으로 길어 기상 후에도 계속 졸릴 수 있다. 불면증 치료를 위해 사용하는 경우 우울증에서 보다 소량을 사용한다. 수면 유도를 위해 사용하는 대표적인 TCA인 amitriptyline의 경우 우울증에서는 100~300 mg을 사용하나 수면 유도를 위해서는 25~150 mg을 사용한다. TCA를 사용하는 경우 REM 수면이 줄어들지만 서파 수면은 큰 변화가 없다. TCA는 다양한 수용체에 길항제로 작용해 부작용이 많은 편이

다. 항 choline 작용으로 구갈, 변비, 요정체, 발한, 녹내장 악화 등이 있을 수 있다. TCA의 수면 유도 효과는 항 histamine 작용과 관련이 있으며, 항 histamine 작용은 식욕이나 체중 증가도 유발할 수 있다. 또한 $\alpha 1$ 수용체 길항 효과로 기립성 저혈압이 있을 수 있다. 또한 심장 전기 전도를 지연시킬 수 있어 과량 복용시 치명적일 수 있다.

Trazodone도 불면증 치료에 사용되어 왔다. Trazodone은 serotonin 재흡수를 억제하며 serotonin 수용체 2에 길항제로 작용한다. 위장관으로 흡수되어 간으로 대사된다. 반감기는 3~14시간이다. 우울증 치료를 위해서는 200~600 mg을 사용하나 수면 유도를 위해서는 25~150 mg을 사용한다. Trazodone은 REM 수면에 영향이 없으며, 일부 보고에서는 서파 수면을 항진시키는 효과가 있다고 보고되었다(1). Trazodone은 항 choline 부작용은 미미하나 기립성 저혈압, 체중 증가, 어지러움 등의 부작용이 있다. 드물지만 심각한 부작용으로 발기 지속증(priapism)이 있을 수 있다.

근래에 개발된 진정성 항우울제인 mirtazapine은 $\alpha 2$ 수용체 길항효과와 serotonin 수용체 2와 3에 길항효과를 가진다. 역시 위장관으로 흡수되어 간으로 대사된다. 보통 15~45 mg을 사용하며 우울증 사용 용량과 큰 차이가 없다. 반감기는 13~40시간으로 길어 기상 후에도 심한 졸음이 지속되는 문제가 있으며, 이는 복용 첫 날에 가장 심하다. REM 수면이나 서파 수면에는 영향이 미미하다. 식욕과 체중 증가의 부작용이 있으며, 구갈이 나타날 수 있다.

호르몬의 일종인 melatonin도 수면유도 효과가 있다. 반감기가 40~60분으로 짧다. 아직 melatonin의 안전성과 효능은 확립되지 않았으며, 일주기 장애로 인한 불면증에 주로 추천되고 있다. 흔한 부작용으로는 인지기능 저하가 있다. 최근 melatonin 수용체 효현제인 rameltion이나 serotonin/melatonin 항진 효과를 가진 항우울제 agomelatine이 개발되었으나, 아직 국내에서는 시판되지 않는다. 항 histamine 제제도 수면제 대용으로 사용되어 왔다. 항 histamine 제제는 다음 날까지 졸음이 지속되거나 정신 운동기능의 저하가 심하며, 어지러움, 피로, 구토 및 오심, 위장관 장애 등의 다양한 부작용도 나타날 수 있다.

결 론

불면증은 다양한 원인에 의해 발생하며, 치료도 원인에 따라 달라질 수 있다. 수면제는 주로 일차성 불면증에 사용된다. 수면제는 단기적인 효능이 뛰어나, 4주 이내의 단기 불면증 치료로서는 유용하다. 만성 불면증에서 수면제를 장기간 사용하는 것에 대한 논란이 있으나, 이에 대한 안전성과 효능은 확립되지 않았다. 따라서 만성 일차성 불면증에는 비약물 치료가 우선 권고된다. 다양한 benzodiazepine 계통의 약제가 수면제로 널리 사용되고 있으나 내성, 의존성, 인지기능 저하, 정신운동 지체, 근이완 등의 문제가 있다. 이런 부작용을 줄이기 위해 선택적 benzodiazepine 효현제가 개발되었으며 국내에서는 zolpidem이 사용 가능하다. 수면제 외에도 진정성 항우울제, melatonin, 항-histamine 제제도 수면 유도를 위해 자주 사용되지만 일차성 불면증에 대한 이들의 효능은 확립되지 않았다.

참고문헌

1. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principle and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier, 2005: 444-467, 726-760.
2. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4: 168-192.
3. Wilson S, Nutt D. Drug treatment of chronic insomnia - dawn at the end of a long night? J Psychopharmacol 2008; 22: 703-706.
4. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. Sleep Med Rev 2009; 13: 205-214.
5. Dubovsky S. Benzodiazepine receptor agonists and antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, ed. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2781-2791.



Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 임상에서 흔히 마주치는 불면증에 대해서 간략한 개관과 약물 치료를 중심으로 기술하고 있다. 현대 사회의 복잡화로 인한 스트레스, 질환의 만성화, 노령 인구의 증가 등으로 인해 불면증을 임상 현장에서 흔히 접하게 된다. 불면증을 치료하지 않을 경우 우울증의 직접적인 원인이 되기도 하고 면역 기능의 저하, 인지 기능의 저하, 심혈관계 합병증의 문제가 초래되기도 한다. 이러한 불면증 치료의 중요성을 고려할 때 불면증의 약물 및 비약물 치료를 다룬 본 논문은 크게 의미가 있다고 생각된다. 물론 비약물적 치료의 중요성을 간과하지 않았지만 비약물적 치료보다 임상으로서 용이하게 처방할 수 있는 약물을 위주로 설명한 것이 유용할 것이다. 필자의 결론에도 기술되어 있지만 불면증은 원인에 따른 적절한 치료가 중요하다. 완벽한 수면제는 없으므로 약물 치료가 불가피할 때도 원인에 따른 적절한 약제 선택이 요구된다는 점은 여전히 주의할 부분이다. 가장 많이 처방되는 수면제와 진정제는 반동성 불면증과 증상 재발이 흔하여, 의도와 달리 장기 복용으로 이어질 수 있으므로 전략을 갖고 처방하는 것이 필요하다.

[정리: 편집위원회]