

수면센터 특집

불면증 치료의 최신지견

최희연, 임원정

이화여자대학교 의과대학 정신건강의학과

Current Clinical Practice of Insomnia

Hee Yeon Choi, Weon-Jeong Lim

Department of Psychiatry, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Insomnia is one of the most common sleep disorders, which is leading to significant clinical distress and impairment of daytime functioning and decreasing quality of life. This article reviews the current clinical treatment options of insomnia. Non-pharmacological treatment including stimulus control, sleep restriction, cognitive therapy, relaxation training, and education of sleep hygiene should be considered first for treatment of insomnia. Psychological and behavioral interventions tend to have longer-lasting treatment benefits, while drugs show immediate improvement of sleep disturbance. In pharmacotherapy, benzodiazepine receptor agonist, melatonin receptor antagonist, and 'off-label' drugs to treat insomnia are reviewed. (**Ewha Med J 2013;36(2):84-92**)

Received August 5, 2013,
Accepted August 12, 2013

Corresponding author

Weon-Jeong Lim
Department of Psychiatry, Ewha Womans
University School of Medicine,
1091 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu,
Seoul 158-710, Korea
Tel: 82-2-2650-5163, Fax: 82-2-2650-0984
E-mail: psyweon@ewha.ac.kr

Key Words

Behavior therapy; Cognitive therapy; Drug
therapy; Insomnia

서 론

불면증은 일반인구의 삼분의 일 이상에서 겪을 수 있고 이 중 21%는 만성 불면증으로 진행되며, 일차진료 환자 중에서는 유병률이 65%에 이르는 흔한 질환이다[1,2]. 불면증은 단순히 잠을 잘 못 자는 문제뿐만 아니라 주간 기능과 삶의 질을 저하시키고, 신체 질환과 정신 질환 이환의 위험성을 증가시키며, 이는 결국 사회경제적 손실로도 이어진다[3-6]. 국내의 직장인을 대상으로 한 연구에서 53.4%가 불면으로 인해 주간활동에 불편감을 느끼고 있었고, 이로 인해 총 생산성 비용 손실이 큰 것으로 나타났다[7]. 하지만 실제로 불면증으로 의사에게 진료를 받는 경우는 5%에 불과하다[8].

수면장애 중 유병률이 가장 높은 불면증은 잠이 들기 어렵거나, 자다가 깨서 잠을 유지하기 힘들거나, 너무 일찍 일어나서 다시 잠

들지 못하기 때문에 수면의 양이나 질이 불만족스러운 것이 주요한 양상이다. 다음날 주간졸림, 피로감, 집중력의 어려움과 같이 정신 기능 및 행동의 수행에 문제를 일으키게 되며, 이로 인해 사회적, 직업적, 여러 중요한 기능 영역에서 임상적으로 심한 고통이나 장애가 발생하게 된다. 2013년 개정된 정신장애의 진단 및 통계 편람 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th ed)의 진단 기준에 의하면 이러한 수면의 어려움이 일주일에 적어도 3일 이상 발생하고 3개월 이상 지속되어야 불면장애를 진단 내릴 수 있다(Table 1) [9].

불면증은 일차적으로 발생하는 수면장애일 수도 있고 여러 원인에 의해 이차적으로도 발생하기도 하므로, 치료에 있어서 중요한 것은 먼저 정확한 진단을 하는 것이다. 수면장애의 국제분류 개정판(International Classification of Sleep Disorder, 2nd edition)에서는 80여 개의 수면장애를 8개의 주요 카테고리 수면장애를

Table 1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM)-5 criteria of insomnia disorder

Diagnostic criteria	
A.	A predominant complaint of dissatisfaction with sleep quantity or quality, associated with one (or more) of the following symptoms: 1. Difficulty initiating sleep (In children, this may manifest as difficulty initiating sleep without caregiver intervention). 2. Difficulty maintaining sleep, characterized by frequent awakenings or problems returning to sleep after awakenings (In children, this may manifest as difficulty returning to sleep without caregiver intervention). 3. Early-morning awakening with inability to return to sleep.
B.	The sleep disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, educational, academic, behavioral, or other important areas of functioning.
C.	The sleep difficulty occurs at least 3 nights per week.
D.	The sleep difficulty is present for at least 3 months.
E.	The sleep difficulty occurs despite adequate opportunity for sleep.
F.	The insomnia is not better explained by and does not occur exclusively during the course of another sleep-wake disorder (e.g., narcolepsy, a breathing-related sleep disorder, a circadian rhythm sleep-wake disorder, a parasomnia).
G.	The insomnia is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication).
H.	Coexisting mental disorders and medical conditions do not adequately explain the predominant complaint of insomnia.
<i>Specify if:</i> With non-sleep disorder mental comorbidity, including substance use disorders With other medical comorbidity With other sleep disorder Coding note: The code 780.52 (G47.00) applies to all three specifiers. Code also the relevant associated mental disorder, medical condition, or other sleep disorder immediately after the code for insomnia disorder in order to indicate the association.	
<i>Specify if:</i> Episodic: Symptoms last at least 1 month but less than 3 months. Persistent: Symptoms last 3 months or longer. Recurrent: Two (or more) episodes within the space of 1 year.	
Note: Acute and short-term insomnia (i.e., symptoms lasting less than 3 months but otherwise meeting all criteria with regard to frequency, intensity, distress, and/or impairment) should be coded as an other specified insomnia disorder.	

Adapted from American Psychiatric Association [9].

분류하였으며, 이 중 불면증은 6가지 형태의 일차성 불면증과 5가지 형태의 이차성 불면증으로 구분하였다[10]. 일차성 불면증에는 스트레스에 의한 일시적 불면증(adjustment sleep disorder), 여러 스트레스에 의하여 시작된 불면증을 환자 스스로가 악화시켜서 만성화되는 정신생리학적 불면증(psychophysiological insomnia), 실제로 잠을 자는데도 환자는 못 잔다고 느끼는 역설적 불면증(paradoxical insomnia), 어려서부터 높은 각성상태로 2~3시간 밖에 못 자는 불면증(idiopathic insomnia), 불량한 수면위생에 의한 불면증(inadequate sleep hygiene), 소아에서 나타나는 행동증상을 동반하는 불면증(behavioral insomnia of childhood)이 포함된다. 이차성 불면증에는 정신질환, 약물이나 물질, 신체질환, 이외의 다른 원인으로 인한 불면증과 기질적 불면증이 해당된다.

불면증을 평가하고 진단하기 위해서는 불면 증상과 수면과 관련된 과거력, 지속 요인 뿐 아니라 수면에 영향을 줄 수 있는 내과적, 정신과적 상태와 약물 또는 물질 사용에 대한 전반적인 평가가 필요하다(Table 2) [11]. 임상 면담과 더불어 수면일기를 2주 이

상 작성하도록 하여 수면 습관과 수면의 질을 평가한다. 이외 수면 및 각성 증상을 평가하는 불면증상 설문지(Insomnia Symptom Questionnaire), 환자가 인식하는 불면 증상의 심각도를 평가하는 불면 심각도 지표(Insomnia Severity Index), 수면의 질에 대한 전반적인 평가를 할 수 있는 피츠버그 수면의 질 지표(Pittsburgh Sleep Quality Index), 수면에 대한 역기능적인 믿음과 불면을 지속시키는 태도를 평가하는 설문지(Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep questionnaire), 주간 졸림에 대해 평가하는 엠펙스 졸음 척도(Epworth Sleepiness Scale) 등이 임상적으로 널리 사용되는 자가보고 형식의 척도이다. 불면증 환자에서 불안, 우울 증상은 흔한 편이므로 정신병리에 대한 평가도 필요하다. 객관적 검사로는 수면 각성 양상을 평가하는데 간편하고도 유용한 액티그래피(actigraphy), 수면 동안의 뇌파, 근육의 움직임, 호흡, 심전도, 산소 포화도 등을 종합적으로 측정하는 수면다원검사(poly-somnography)가 있다. 이는 불면증의 진단에 필수적이지는 않지만 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 본 논문에서는 불면증에 대한

Table 2. Evaluation of insomnia [11]**Sleep history**

The evaluation of insomnia rests on a careful clinical history taking. The clinician should evaluate the nature, frequency, and duration of insomnia symptoms, their chronology, and response to treatment. The patient's symptoms should be considered across the entire 24-hour day; sleep and wakefulness affect each other in complex ways, and patients often seek treatment because of daytime symptoms and distress related to their sleep problems.

Key elements of the sleep history

- Temporal aspects of sleep: times at which the patient goes to bed, attempts to sleep, wakes up, and gets out of bed
- Quantitative aspects of sleep: sleep latency (time it takes to fall asleep); number and duration of awakening; wakefulness after sleep onset; total sleep time
- Qualitative aspects of sleep: subjective sleep quality, satisfaction
- Behavioral and environmental factors: nonsleep activities in bed (phone, computer, television); environment (temperature, light, sound); bed partners and pets; perceived causes of awakening
- Symptoms of other sleep disorders: obstructive sleep apnea (snoring, breathing pauses); restless legs syndrome (urge to move the extremities); parasomnias (unusual sleep behaviors); circadian rhythm disorders (unusual sleep timing)
- Daytime causes and consequences of disturbed sleep: napping; exercise; work and activities; social and family stressors; use of caffeine, alcohol, and tobacco

Medical and psychiatric history

Insomnia evaluation should include a medical/psychiatric history and physical examination to identify comorbid conditions that can exacerbate or be exacerbated by insomnia.

- Medical history: neurologic (stroke, migraine); pulmonary (chronic obstructive pulmonary disease, asthma); chronic pain (arthritis, fibromyalgia); endocrine (hypothyroidism, hyperthyroidism); gastroesophageal reflux; cardiovascular (congestive heart failure)
- Psychiatric disorders: depression; bipolar disorder; anxiety disorders; substance use disorders
- Medications: antidepressants; other sedatives; antihypertensives; steroids; decongestants and antihistamines; adrenergic agonists

비약물학적 치료와 약물학적 치료 방법에 대해 서술하고자 한다.

비약물학적 치료

불면증의 치료에는 불면증의 원인 제거와 함께 비약물학적 치료 방법을 우선적으로 고려한다. 미국수면의학회(American Academy of Sleep Medicine)에서는 불면증에 대해 개별적인 효과적 표준치료방법으로 자극조절요법, 이완훈련, 인지행동치료를 권고하였다[12]. 불면증의 치료로 일반적인 정신치료는 효과적이지 않고 인지행동치료가 유용한데, 특히 정신생리학적 불면증에 효과가 좋다[13,14]. 인지행동치료의 목표는 불면증을 유지시키는 요소인 수면 욕구 조절이상, 수면과 관련된 불안 및 수면을 방해하는 생각과 행동 등을 교정하는 것이다. 일반적으로 회당 30~60분씩, 주 1회 또는 격주로, 총 4~8회기로 진행된다. 불면증에 대한 다각적 인지행동치료에는 수면교육, 수면위생교육, 수면제한, 자극조절요법, 인지치료, 이완요법 등이 포함된다. 인지행동치료는 불면증 치료에 있어서 약물치료만큼 효과적이며, 약물치료에 비해 치료 후에도 효과가 더 지속된다는 장점이 있다[14]. 이차성 불면증이나 약물치료로 인한 위험성이 우려되는 노인이나 임신부, 수면제 내성이 생긴 불면증에도 유용하다. 단점으로는, 인지행동치료는 통상적으로 치료가 시작되더라도 3~4주가 지나야

불면증의 호전이 나타나 약물치료에 비해 치료 초반에 불면증을 개선하는 효과가 늦기 때문에 치료의 불순응으로 이어질 수 있다 [15]. 또한 약물치료에 비해 치료비가 많이 들며, 훈련된 수면전문 의가 아니면 효과적으로 시행하기 어렵고, 환자의 노력이 필요하다. 비약물학적 치료방법은 다양하게 조합하여 치료에 사용하는 경우가 많고, 개별적인 방법에 대한 설명은 다음과 같다[16-19].

1. 자극조절요법

불면증 환자가 억지로 수면을 취하려고 하면 수면환경이 오히려 각성을 유발하도록 조건화된다. 자극조절의 목표는 잠이 들기 위해서 침대에 머무는 시간과 침대에서 수면 이외의 활동을 제한해서, 수면환경과 각성의 조건화를 해제하고, 수면환경과 수면 간의 재 연합을 통해 새로운 조건화를 촉진시켜서 수면-각성스케줄을 조절하는 것이다.

2. 수면제한

수면일기를 토대로 환자의 전체 수면시간의 평균을 계산하고 여기에 30분을 더해서 침대에 누워있는 시간을 정한다. 누워있는 시간을 제한하되 5시간 이하로는 줄이지 않는다. 수면 효율성이 85%미만인 환자인 경우 유용한 방법이다. 수면일정의 변동성을 줄여서 내인성 일주기 조정(circadian pacemaker)에 의해 조절

되는 수면각성 시스템을 강화시킴으로써 불면증에 대한 치료효과를 가져온다. 수면제한 초기에 침대에 누워있는 시간이 줄면서 수면에 대한 항상성 욕구가 증가되고 항상성 조절을 회복하여, 이후 수면개시 잠복기가 빨라지고, 수면개시 후 각성이 줄며, 결국 수면 효율성이 증가하게 된다.

3. 인지치료

수면에 대한 걱정, 잘못된 추정, 비현실적인 기대, 불면에 대한 과대평가는 감정적 고통을 증가시키고 수면의 어려움을 야기할 수 있으며, 불면증의 악순환에 빠질 수 있다. 이러한 생각은 수면 문제가 지속되는 동안 유지되는 사고방식으로, 정상 수면욕구나 시간체계를 방해하고, 수면을 방해하는 환경적, 행동적 요소들로 작용하는 조건화된 감정반응과 습관을 지속하게 만든다. 인지치료는 수면을 유지하는데 비적응적인 믿음과 수면문제를 악화시키는 인지 및 행동을 교정하기 위해 고안되었다. 또한 수면에 대한 불안과 인지적 각성을 줄인다. 환자 스스로가 자가점검과 질문을 통해 수면에 대한 잘못된 믿음과 비기능적인 인지패턴을 인식하게 하고, 이러한 본인의 생각을 다양한 해석 중 하나로 보게 하여서, 비기능적인 인지패턴이 적응적이고 현실적이며 대안적인 해석으로 바뀌도록 한다.

4. 이완요법

이완요법은 생리적으로 과 각성되어 있는 상태를 감소시키는데 유용한 치료방법이다. 특히 수면개시에 효과적으로 알려져 있다 [18]. 점진적 근육 이완요법, 심호흡 요법, 신체 스캐닝, 자율 훈련법 등이 흔히 사용되는 기법이다. 마음 챙김(mindfulness) 명상에

기초한 불면증 치료방법, 유도 심상법, 바이오 피드백 방법과도 통합해서 사용해볼 수 있다.

5. 수면교육

평균수면, 24시간 일주기 리듬, 노화가 수면에 미치는 영향, 수면박탈 등에 대해 교육한다. 수면교육은 환자들이 가지고 있는 수면에 대한 잘못된 지각과 불안을 유발하는 믿음을 극복하도록 돕고, 이를 통해 현실적인 수면에 대한 기대를 갖게 한다. 또한 인지 행동 치료에 사용되는 행동요법의 원리를 이해하는 것을 도와 치료의 순응도를 높이는 기능도 있다. 수면교육과 함께 수면일기를 작성하도록 하여 환자 스스로 수면패턴과 수면의 질을 점검하도록 하고, 치료에 대한 유용한 평가도구로 사용한다.

6. 수면위생

수면의 질을 개선하고 낮 시간의 기능을 향상시키기 위한 생활 습관을 교육하는 방법으로 불면증의 행동치료의 요소이기도 하다. 단독 치료방법으로 사용하기보다는 주로 다른 치료방법과 함께 사용하며, 치료효과를 향상시키고 재발을 방지하는 효과가 있다[20].

약물학적 치료

미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA) 으로부터 불면증의 치료로 승인받은 약물은 벤조디아아제핀 수용체 효현제, 항히스타민제, 삼환계 항우울제, 멜라토닌 수용체 효현제가 있다(Table 3). 바비투레이트(barbiturate)와 클로랄하이드

Table 3. Medications used in the treatment of insomnia

Medication	Dosage (mg)	T max (hr)	Half-life (hr)
Benzodiazepine hypnotics			
Estazolam	1~2	1.5~2	10~24
Flurazepam	15~30	1.5~4.5	48~120
Temazepam	15~30	1~2	8~22
Triazolam	0.125~0.25	1~2	2~6
Quazepam	7.5~15	2~3	48~120
Non-benzodiazepine hypnotics (Z-drugs)			
Eszopiclone	1~3	1.5	6
Zaleplon	5~10	1	1
Zolpidem	5~10	1.6	2.6
Zolpidem CR	6.25~12.25	1.5	2.8
Melatonin receptor agonists			
Ramelteon	8	0.75	1~2.6
Histamine receptor antagonists			
Doxepin	3~6	3.5	15

레이트(chloral hydrate)도 승인을 받은 약물이나 잠재적인 독성으로 불면증 치료에 권고되지 않는다. 그 외 FDA에서 승인받지 못했지만 약물의 부수적인 진정 효과를 이용해서 임상에서 불면증 치료에 흔히 사용되는(off-label usage) 약물로는 항불안제, 항우울제, 항정신병제 등이 있다.

1. 벤조디아제핀계 수면제(Benzodiazepine hypnotics)

불면증의 단기치료로 FDA에서 승인받은 다섯 개의 벤조디아제핀계 수면제인 에스타졸람(estazolam), 플루라제팜(flurazepam), 테마제팜(temazepam), 트리아졸람(triazolam), 쿼아제팜(quazepam) 중에서 현재 국내에서는 플루라제팜, 테마제팜, 트리아졸람이 유통되고 있다.

벤조디아제핀계 수면제는 GABA_A (γ aminobutyric acid_A) 수용체에 있는 벤조다이에제핀 수용체 효현제이다. 진정, 수면, 기억상실, 항불안, 근이완, 항경련 효과를 가지고 있으며 약물의 GABA_A 수용체 차이와 특이성에 따라 효과가 다르게 나타난다. 불안장애의 치료에 사용되는 벤조디아제핀과 약리학적 특성은 비슷하나 더 빠르게 작용하고 작용시간이 짧다.

벤조디아제핀계 수면제는 불면증의 단기치료에 효과적으로, 주관적으로는 수면을 호전시켜 주간의 불편감을 줄이며 기능을 향상시킨다. 객관적으로는 수면잠복기를 감소시키고, 수면 중 각성의 횟수를 줄이고, 총수면 시간을 증가시켜서 불면증 치료에 적절한 효능을 보인다[21]. 하지만 깊은 수면(제3, 4단계 수면)을 감소시키고, 제2단계 수면을 증가시키며 렘수면이 감소되는 등 수면의 구조가 변하고, 이로 인해 일어날 때 개운한 기분을 느끼지 못할 수 있다.

대부분의 벤조디아제핀계 수면제는 경구투여 시 위장관에서 빠르게 흡수되고 지용성으로 중추신경계에 빠르게 도달하여 작용 시간이 짧다. 소실 반감기는 약물에 따라 다양한데 약물의 약동학적 특성을 고려하여 치료에 적용한다. 수면개시에 어려움이 있고 수면제로 인해 아침에 일어나기 어려운 경우에는 반감기가 짧은 약물을 사용하고, 수면유지에 어려움이 있는 환자에게는 반감기가 긴 약물이 유용하다.

부작용으로는 약물의 잔재 효과에 의해 다음날 졸림과, 정신운동 저하로 인한 낙상과 골절의 위험성 증가, 인지기능 저하 및 전향적 기억상실이 있을 수 있다[22]. 대부분은 용량 의존적으로 나타나며 고령, 다른 진정약물 또는 알코올 사용, 이상수면의 과거력이 있는 경우에는 부작용 발생의 위험 인자이므로 주의한다.

수면의 개시와 유지에 즉각적인 효과를 보여서 급성 또는 단기 불면증에 대한 치료 효과가 크지만, 6개월 이상 복용하면 내성이 생길 수 있고 장기복용 시 심리적 의존성의 위험성이 있어 4주 이상의 지속적인 사용은 권고되지 않는다. 약물을 갑자기 중단하게 되면 기존의 불면증보다 더 심해지는 반동성 불면증이 중단 1~2

일 후에 발생할 수 있고, 금단증상은 수주간 지속될 수 있다. 특히 고용량의 속효성 약물의 경우 이러한 위험성이 크므로, 용량을 서서히 줄이면서 수주에서 수개월에 걸쳐 점진적으로 중단하도록 한다[23,24].

노인에서 벤조디아제핀계 수면제를 장기적으로 사용하는 것은 인지기능 저하, 낙상의 위험성 증가, 엉덩이뼈 골절 위험의 증가와 관련되어 있다고 보고되어 왔다[25-27]. 치매 환자의 경우에는 탈 억제제가 일어나서 불안과 혼돈 증상이 심해질 수 있으므로 주의가 필요하다. 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 경우에는 호흡이 억제될 수 있고, 수면 무호흡증이 있는 경우 증상을 더욱 악화시킬 수 있다. 심한 간질환이 있는 경우에 약물대사가 영향을 받을 수 있고, 약물이나 물질 의존 환자의 경우 의존성의 위험이 높으므로 사용을 피한다. FDA category X로 임신부나 수유부에서 복용은 하지 않도록 한다.

수면제의 적응증을 받지 못했지만 수면조절을 위해 흔히 사용되는 벤조디아제핀계 약물로는 클로나제팜(clonazepam), 알프라졸람(alprazolam), 로라제팜(lorazepam)이 있다. 이 약물은 벤조디아제핀계 수면제와 같은 작용기전을 가지나, 작용시간이 더 길기 때문에 약물의 잔류효과가 발생할 수 있어서 수면장애 치료에 대해 벤조디아제핀계 수면제보다 유용성이 더 크지 않다.

2. 비벤조디아제핀계 수면제(Non benzodiazepine hypnotics)

Z-drug으로 불리는 비벤조디아제핀계 수면제는 벤조디아제핀계 수면제와 화학적 구조가 다르지만 작용부위는 GABA 수용체로 벤조디아제핀계 수면제와 유사한 효과를 나타낸다. 벤조디아제핀계 수면제에 비해 최고혈중농도에 이르는 시간이 짧아 빠른 효과를 보이며, 소실 반감기가 짧고 활성대사물질이 없거나 미약해서 다음날 약물의 잔류효과가 적으므로 인지적(기억상실), 정신운동성(낙상, 골절, 운전사고) 부작용이 적고, 주간 졸림, 내성, 중독의 위험성이 적다. Z-drug은 현재 전세계적으로 가장 많이 사용되는 수면제로 Z-drug의 등장 이후 벤조디아제핀계 수면제의 처방은 감소하였다.

불면증의 단기 치료에 효과적이며 여러 연구에서 비벤조디아제핀계 수면제를 6개월까지 사용하거나 노인에서 12개월까지 사용한 경우에도 안전하고 효과적임을 보였다[28-31]. 하지만 아직까지는 만성 불면증 환자의 장기치료에 대해서는 권고되지 않는다. 본 논문에서는 국내에서 시판중인 졸피뎀(zolpidem)을 중점적으로 설명할 것이다.

졸피뎀은 1992년 FDA에서 불면증의 단기 치료로 승인을 받았다. Cytochrome P450 (CYP3A4) 간 효소에 의해 대사되는 약물로 노인이나 간질환 또는 만성 신부전이 있는 경우에는 배설이 감소되므로 용량을 감량해서 사용해야 한다. 졸피뎀은 수면잠복기를 감소시키고 총 수면시간을 증가시키는 효과는 벤조디아제핀

계 수면제와 유사하나 반감기가 짧아서 다음날 잔류 효과가 더 적다. 또한 벤조디아제핀계 수면제는 $\omega 1$ 과 $\omega 2$ 수용체에 선택성이 없는 반면에, 졸피뎀은 $\omega 1$ 수용체에 선택적이므로 근 이완이나 운동실조 효과는 더 적고, 진정수면 효과는 강하다. 2005년에 출시된 서방형 제제인 zolpidem CR (controlled release)은 전체 용량의 60%인 외부는 즉각적으로 유효가 되고 나머지 40%는 천천히 유효가 되는 2겹 형태로, 수면의 개시와 유지 둘 다에 효과가 있는 제형이다.

갑자기 중단할 경우 반동성 불면증과 금단 증상과 발생할 수 있는데, 반동성 불면증은 중단 후 하루 또는 이틀 이상 지속되지 않는다. 가장 흔한 부작용은 두통으로 용량 의존적이며 권장용량을 복용하는 환자의 15~18%에서 나타날 수 있다. 또한 졸림, 어지러움 등의 부작용이 나타날 수 있으며, 수면 중 식사, 청소, 운전 등 이상행동이 보고되었는데 이 경우 환자는 본인의 행동을 기억하지 못한다[32]. 이러한 증상은 치료 초기에 나타나며 약물을 중단하면 이상행동은 소실된다. 최근 FDA에서 졸피뎀 타르타르산염(zolpidem tartrate) 함유 제제에 대하여 복용 다음날 운전 등 활동에 지장을 초래하는 위험성 때문에 일일 권장복용량을 낮추도록 주의 권고하였고, 이에 따라 국내 2013년 1월 식품의약품안전청에서는 졸피뎀에 대한 안정성 서한을 공고하였다[33]. 서방형 제제와 여성에서의 위험성을 주의하도록 하였고, 최초 권장 투여량을 10 mg에서 5 mg로, 서방형 제제는 12.5 mg에서 6.25 mg로 낮출 것을 권고하였다.

졸피미스트(zolpimist)는 졸피뎀의 경구용액으로 2008년 FDA로부터 수면개시가 어려운 불면증의 단기치료에 승인을 받은 약물이다. 속방형과 생물학적으로는 동등한 것으로 생각되나, 흡수가 더 빠르고 최고 혈중농도에 빠르게 도달해서 작용시간이 빠르다는 장점이 있다. 2011년 FDA로부터 수면유지 불면증에 승인을 받은 졸피뎀 설하정은 자다가 일찍 깨어나 4시간 이상 수면이 어려운 경우 사용할 수 있다. 졸피뎀 경구용액과 설하정은 아직까지 국내에는 시판되지 않았다.

3. 멜라토닌 수용체 효현제(Melatonin receptor agonist)

MT1 수용체(melatonin 1 receptor)는 시신경교차상핵(supra-chiasmatic nucleus)의 신호를 약화시키므로 MT1 수용체에 작용하면 수면잠복기를 감소시켜서 졸림을 유발하고 MT2 수용체는 일주기 리듬 조절에 관여한다. 멜라토닌 서방제 또는 멜라토닌 수용체 효현제는 수면개시 불면증에 효과적으로 효과는 기존의 수면제에 비해 낮은 것으로 보이나, 벤조디아제핀계 수면제에서 보이는 복용 다음날 어지러움이나 숙취 증상이 없고 Z-drug에서 나타나는 행동이상 증상이 없으며, 의존, 금단 위험성이 없다[34].

멜라토닌 수용체 효현제로 미국 FDA에서 불면증 치료에 승인 받은 약물은 라멜티온(ramelteon)이 있다. 라멜티온은 시신경

교차상핵의 MT1 수용체와 MT2 수용체에 선택적으로 작용하며 내인성 멜라토닌과 유사한 특성을 가진다. 복용 시간에 따라 수면유도 및 일주기리듬 조절에 관여해서 만성 불면증에서 수면 개시 잠복기를 감소시키고 총 수면시간과 수면효율성을 증가시킨다[35,36]. 효과가 빠르게 나타나며 소실 반감기가 1.6~2.5시간으로 수면개시 불면증 치료에 사용되고 노인에게서 효과적으로 알려져 있다[37]. 다른 수면제에 비해 부작용이 적고, 남용 또는 금단 위험성에 대한 안전성으로 FDA에서 규제약물로 지정되지 않은 첫 번째 수면제로서 사용 기간에도 제한이 없다.

이외 MT1 수용체와 MT2 수용체 효현제이면서 5-HT_{2C} 억제제인 아고멜라틴(agonelatine)이 유럽에서 수면의 개선에 승인을 받았다. 이 약물은 렘수면을 감소시키지 않고, 서파수면의 회복을 촉진한다[38,39]. 멜라토닌의 서방제제인 셀카딘(circadin)이 유럽에서 55세 이상의 일차성 불면증 환자 치료에 승인되었다.

4. 기타 약물

1) 항우울제

불면증 치료에 흔히 사용되는 항우울제로는 삼환계 항우울제(amitriptyline, doxepine, trimipramine), 트라조돈(trazodone), 멀타자핀(mirtazapine)이 있다. 항우울제의 경우 주로 항히스타민과 항세로토닌 작용으로 수면에 대한 효과를 나타내는 것으로 생각되고 있다. 이러한 항우울제는 불면증을 동반한 우울증 환자의 치료 초기에 불면증을 개선시켜 약물 순응도를 높이며, 우울증이 없는 불면증 환자에서도 수면을 개선시키는데 효과적이다.

삼환계 항우울제는 렘수면을 억제하므로 렘수면 관련 이상수면과 외상후스트레스장애의 불면증에 유용하지만, 주간 졸음, 정신운동성 기능 악화, 항콜린성 작용, 기립성 저혈압, 체중 증가 등의 부작용이 있을 수 있고, 주기적 사지운동 증후군과 하지불안증후군을 악화시킬 수 있다.

독세핀은 2010년 FDA에서 불면증 치료에 승인을 받은 유일한 항우울제로 수면유지 불면증의 치료에 사용된다. 우울증 치료에 사용되는 용량인 100~200 mg에 비해 불면증에는 3~6 mg의 용량이 사용되는데, 이 용량에서는 주로 히스타민 수용체에 선택적으로 작용하므로 항우울제 용량에서 나타나는 항콜린성, 항세로토닌성, 항아드레날린성 부작용 없이 진정수면 효과를 나타낸다. 전 수면시간 동안 수면 중 각성을 줄이고 수면의 효율성과 총 수면시간을 증가시킨다[40]. 여러 연구에서 만성 불면증 환자와 노인에게서도 유의한 부작용 없이 수면의 호전을 보였다.

트라조돈은 α_1 아드레날린성 수용체와 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂ 수용체를 억제하는 기전을 가지는 항우울제이다. 우울증에는 150 mg 이상의 용량을 사용하나, 불면증 치료에는 25~100 mg 용량이 사용된다. 일차성 불면증 환자에서 야간의 각성을 줄이고 서파수면의 증가와 수면의 질의 호전이 보고되었고, 성인

과 소아에서 수면장애에 가장 많이 사용되는 허가범위 초과사용(off-label) 약물이다. 치료 초기에 수면 잠복기와 효율에 있어서 졸피뎀 정도의 효과를 보인 연구가 있다[41]. 상대적으로 반감기가 짧지만 다음날 아침 졸림이 흔한 부작용이다. 이외 기립성 저혈압, 입마름, 변비, 두통 등이 부작용으로 나타날 수 있다. 불면증에서 일차적 사용 약물로 권고되지 않지만, 우울증 또는 섬유근육통 증 환자에서 불면증이 있을 때 기저질환과 수면 증상 둘 다 호전을 보인다.

멀타자핀은 5-HT₂, 5-HT₃ 수용체와 중추성 α₂ 아드레날린성 수용체와 억제하는 기전을 가진 항우울제이다. 다른 항우울제와 달리 수면 잠복기를 줄이고, 수면을 지속시키며 렘수면의 변화를 일으키지 않아 불면증 치료에 많이 사용되지만, 사용 초기 강한 항히스타민 작용으로 과다진정을 유발할 수 있어 다음날 졸림과 피로감을 나타낼 수 있고 체중증가의 부작용이 있다[42]. 안면홍조 증상이 있는 갱년기 여성의 불면증에 효과를 보인다.

2) 항정신병제(Antipsychotics)

항정신병제 중 퀘티아핀(quetiapine)과 올란자핀(olanzapine)이 종종 불면증의 치료에 사용되는데, 이 약물은 여러 수용체를 가지고 있으며 주로 항히스타민 작용으로 수면에 대한 효과를 나타내는 것으로 생각되고 있다. 항정신병제는 정신증에 동반된 불면증이 아닌 경우에는 불면증 치료제로서는 권고되지 않는다. 퀘티아핀은 H1 수용체와 5-HT_{2A} 수용체를 억제하는 작용으로 진정효과와 항불안 효과를 가진다. 25~200 mg의 소량 사용시에도 간독성, 하지불안증후군, 정좌불능증(akathisia), 체중 증가 등의 부작용이 나타날 수 있기 때문에 불면증의 치료에 권고되지 않는다[43]. 최근에 공격적인 행동을 동반한 자폐증, 범불안장애, 우울증 환자에 동반된 불면증에 효과를 보인 연구가 있다. 올란자핀은 항히스타민성 작용으로 비 특이적인 진정효과를 나타내며, 여러 수용체에 작용하기 때문에 소량 사용으로도 진정효과가 커서 일반 수면제에 효과를 보지 못하는 불면증 치료에 사용되는 경향이 있다.

3) 히스타민 수용체 억제제(Histamine receptor antagonist)

항히스타민제인 디펜하이드라민(diphenhydramine), 하이드록시진(hydroxyzine), 독시라민(doxylamine)은 진정수면 효과가 있어 정도의 불면증에는 효과가 있지만 벤조디아제핀계 수면제보다 효과적이지 않다. 부작용으로 주간 졸림, 인지기능의 손상, 항콜린성 효과 등이 있다. 습관성은 없지만 장기간 사용했을 때 진정효과에 대한 내성이나 금단 증상은 있을 수 있다.

5. 새로운 수면제

멜라토닌 수용체 효현제가 지속적으로 개발중에 있으며, 이 외에 세로토닌(5-HT_{2A}) 수용체와 오렉신(orexin) 억제제가 주로 연

구 중에 있다. 최근의 동향은 동반 이환된 질환에서의 불면증 치료제 개발로, 이는 현재 주 불면증 치료제인 GABA_A 수용체 작용 약물에서의 변화를 보여준다. 최근 세로토닌의 각성을 촉진하고 렘수면을 억제하는, 수면의 구조에 중요한 영향을 주는 기능에 중점을 두고 세로토닌 수용체에 작용하는 약물에 대한 연구가 많다. 비선택적인 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 수용체 억제제(risanket, ketanserin, seganserin)와 ICI-169369, 선택적인 5-HT_{2A} 수용체 억제제(eplivanserin, volinanserin)와 5-HT_{2A} 부분길항제(pimavanserin)가 서파수면을 증가시켰다[44]. 이러한 약물은 수면의 유지에도 효과를 보였으나, 비용대비 효과가 충분하지 않다고 판단되어 eplivanserin과 volinanserin은 시판되지 못하였다.

오렉신은 각성을 촉진하는 신경펩티드(orexin-A, orexin B 또는 hypocretin-1, hypocretin-2)와 관련되는 물질로 오렉신의 농도는 일주기 리듬에 따라 시신경교차상핵에 의해 영향을 받는다. 시상하부에서 오렉신을 발생하는 뉴론은 각성에서 수면으로 이행하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. Orexin 1 receptor와 orexin 2 receptor antagonist인 almorexant와 suvorexant가 불면증 치료의 3상 연구중으로 수면의 개시와 유지에 효과를 보였고, SB-649868가 2상 연구 중에 있다[45,46]. 이 외 주간 불편감, 내성 및 남용의 위험성, 금단 증상이 없는 더 안전한 멜라토닌 수용체 억제제인 VEC 162가 3상 연구 중이다.

참고문헌

1. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus of prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012;46:1278-1285.
2. Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, Ferini-Strambi L, Gigli G, Rudelli G, et al. Insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004;5:67-75.
3. Espie CA, Kyle SD, Hames P, Cyhlarova E, Benzeval M. The daytime impact of DSM-5 insomnia disorder: comparative analysis of insomnia subtypes from the Great British Sleep Survey. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e1478-e1484.
4. Leger D, Morin CM, Uchiyama M, Hakimi Z, Cure S, Walsh JK. Chronic insomnia, quality-of-life, and utility scores: comparison with good sleepers in a cross-sectional international survey. *Sleep Med* 2012;13:43-51.
5. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10-19.
6. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007;3:489-494.
7. Woo JM, Hyun SY, Lee SH, Kang SG, Lee JS, Kim L, et al. Productivity time lost by sleep disturbance among workers in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2011;50:62-68.

8. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 8:13-19.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
11. 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.
12. 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. *Sleep* 2006;29:1415-1419.
13. Kopta SM, Howard KI, Lowry JL, Beutler LE. Patterns of symptomatic recovery in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:1009-1016.
14. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systemic review. *BMC Fam Pract* 2012;13:40.
15. Edinger JD, Sampson WS. A primary care "friendly" cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep* 2003;26:177-182.
16. Siebern AT, Suh SY, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics* 2012;9:717-727.
17. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999;22:1134-1156.
18. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 2150-2157.
19. Buysse DJ, Strollo Jr PJ, Black JE, Zee PG, Winkelman JW. Sleep disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, editors. The American Psychiatric Publishing textbook of psychiatry. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2008. p. 921-936.
20. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev* 2003;7:215-225.
21. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162:225-233.
22. Roth T, Roehrs TA. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:38-41.
23. Mendelson WB. Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1992;53 Suppl:4-7.
24. Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L, Roth T. Hypnotic self administration and dose escalation. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:150-154.
25. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:285-293.
26. Allain H, Bentue-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging* 2005;22:749-765.
27. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825-837.
28. Wilson S, Nutt D. Drug treatment of chronic insomnia: dawn at the end of a long night? *J Psychopharmacol* 2008;22:703-706.
29. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, Rubens R, Caron J, Wessel TC, et al. nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for 6 months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 2007;30:959-968.
30. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; ZOLONG Study Group. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31:79-90.
31. Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:107-113.
32. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002;3:323-327.
33. Ministry of Food and Safety. Drug safety communications: insomnia drugs containing zolpidem. Seoul: Ministry of Food and Safety; 2013 [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=57&seq=19505&cmd=v>.
34. Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatoninergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:341-354.
35. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006;7:312-318.
36. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug insight: the use of melatoninergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:221-228.
37. Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006;7:312-318.
38. Descamps A, Rousset C, Millan MJ, Spedding M, Delagrange P, Cespuglio R. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin 2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. *Psychopharmacol (Berl)* 2009;205:93-106.
39. Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:298-304.
40. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson

- P, Rogowski R, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011;34:1433-1442.
41. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, Jamieson A, Mahowald M, Rugestein Q, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:191-198.
 42. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002;25:677-679.
 43. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother* 2012;46:718-722.
 44. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011;15:269-281.
 45. Hoever P, Hay J, Rad M, Cavallaro M, van Gerven JM, Dingemans J. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single-dose almorexant, an orexin receptor antagonist, in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:363-370.
 46. Winrow CJ, Renger JJ. Discovery and development of orexin receptor antagonists as therapeutics for insomnia. *Br J Pharmacol* 2013 Jun 3 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12261>.