

약국 경영

- 불면증과 약국 경영(1) -

저자 김성철
영남대학교 임상약학대학원
겸임교수

개요

현대 생활을 영위하면서 받는 수많은 스트레스는 인간의 가장 중요한 욕구인 수면의 질을 떨어뜨리는 주범이다. 잠을 잘 잘 수는 없으나 그 원인을 밝히기는 매우 어려운 질병 또는 증상이 불면증이다. 불면증은 일종의 수면장애(sleep disorder)로써 현재 국내 환자 수는 지난 5년 전에 비하여 거의 2배 이상 증가하였고 진료비는 5배 이상 증가되고 있다. 불면증 치료는 지금까지 강제로 수면을 유도하는 최면 진정제로만 치료를 해오고 있고 약국에서의 역할은 전무한 실정이다. 본 호에서는 수면의 생리, 수면과 관련된 신경전달 물질, 수면과 관련된 수용체, 불면증의 병태, 불면증의 치료제 중 최면진정제, 항우울제, 항불안제는 제외하고 약국 임상에서 이용할 수 있는 일반의약품 및 식품을 중심으로 알아본다.

키워드

수면의 생리, 신경 전달 물질, 멜라토닌 수용체, 아데노신 수용체, 세로토닌, 렘수면, 비렘수면, 수면을 위한 음식들, 수면 관련 일반의약품, 잘 자기 위한 10가지 방법

1. 서론

잠은 사람의 하루 생활 중 약 1/3을 차지하는 매우 중요한 부분이다. 잠자는 동안 우리는 육체적 정신적 활력을 회복하게 되는데, 이는 우리 뇌에 있는 생체 시계가 적극적으로 관여하여 낮에는 활동을, 밤에는 잠을 자게 하는 것이다. 따라서 잠을 제대로 못 이루면 신체와 정신에 많은 문제가 발생한다. 인간이 잠을 자야 하는 이유는 다음과 같은 가설에 기인된다.

수면 기능에 대한 여러 설명 중 첫째, 회복 가설이다. 뇌 또는 신체의 손상이 각성 상태 그 자체로 인해 발생하고 수면은 이와 같은 손상을 회복시키는 생리적인 과정들을 수행한다는 것이다.

둘째 에너지 보존가설이다. 수면이 에너지를 보존하는 기능을 가진다는 뜻인데 이는 수면이 지나치게 긴 시간 동안 우리 몸이 활동하는 것으로부터 강제적인 휴식을 마련해 주는 것에 기인한다. 수면 시에는 깨어서 쉴 때보다 약 8-10% 정도 대사율이 감소하는 것으로 알려져 있다.

셋째 학습 가설이다. 수면이 학습과 기억 과정에 중요한 역할을 한다는 뜻으로, 새로운 정보를 기억하게 하는 정보 고정 과정이 렘수면 중 이루어진다는 것이다. 렘수면 시기에는 뇌의 산소 소비량, 뇌 혈류량이 증가하며 뇌피질 및 망상계 신경들이 강한 활성도를 보여 기능적으로 활성화된 시기임을 보여 주며, 수면 손실은 연상 기억에 나쁜 영향을 준다.

본 호에서는 수면의 생리와 불면증 치료와 관련한 일반의약품의 작용 기전을 중심으로 살펴보고자 한다.

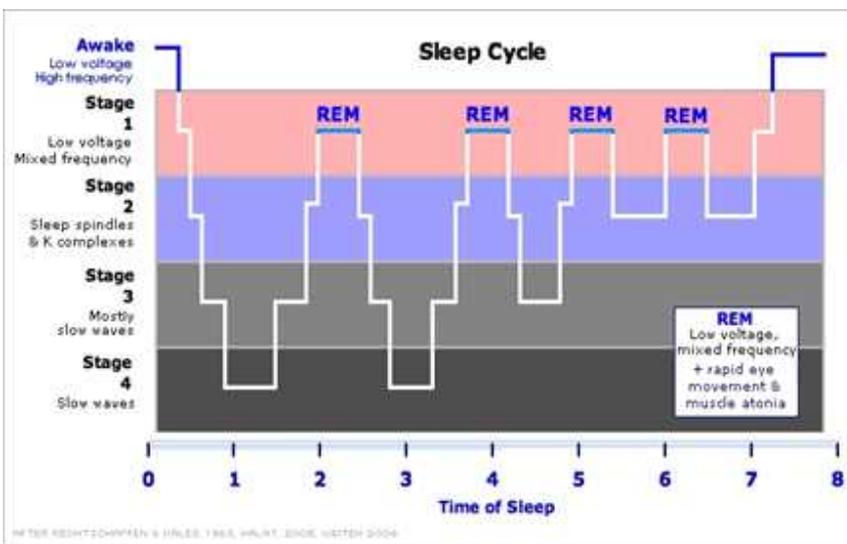
2. 본론

1) 정상 수면의 기능

- (1) 낮 동안 소모되고 손상된 부분을 회복시켜 주는 기능
- (2) 수면 동안 체온을 내림으로서 생체에너지 효율적으로 관리
- (3) 발생학적 기능 : 렘수면(REM수면)은 특히 신생아에게서 많이 나타난다.
- (4) 인성학적 기능 : 낮 동안에 생존기능과 본능적 보존 기능을 잘 할 수 있도록 준비시키고 조절
- (5) 인지적 기능 : 학습된 정보를 재정리하여 기억으로 정리(렘수면 시)
- (6) 감정조절 기능 : 불쾌하고 불안한 감정들을 꿈과 정보처리를 통해 저하시키는 기능

2) 수면의 단계

수면은 빠른 눈 운동을 동반하는 렘수면과 비렘수면으로 구분된다. 수면은 비렘수면으로 시작하며 비렘수면-렘수면 주기가 하루 밤에 90-120분 간격으로 4-5회 반복된다. 비렘수면은 4단계로 나뉘고 단계가 진행함에 따라 수면이 깊어지고 깨우려면 더 많은 자극이 필요하다. 학령기 이후 각성기의 뇌파는 눈을 감은 상태에서 8-12 Hz의 알파(α)파가 후두부에서 관찰되며 안구 운동과 눈 깜빡거림 등에 의한 잡파가 섞일 수 있다. 수면이 진행하면 뇌파는 4-7 Hz의 세타(θ)파를 보이며 차츰 전위가 낮아지고 느린 안구 운동을 동반하며 두정부 예파(vertex sharp transient)가 나타나는데 이를 제 1단계 수면이라고 한다. 제 2단계 수면에서는 특징적으로 K 복합체(K-complex)와 함께 12-14 Hz의 수면 방추파(sleep spindle)가 두정엽 부위에 나타난다. 제 3, 4 단계 수면에서는 고진폭($>75 \mu V$)의 0.5-3 Hz 델타(δ)파가 증가하게 되며 이러한 수면을 깊은 수면(deep sleep), 혹은 서파 수면(slow wave sleep)이라고 부른다. 정의상 델타파가 20-50% 정도를 차지할 때 제 3 단계 수면이라고 하며 50%가 넘으면 제 4단계 수면이라고 한다. 이와 같은 서파 수면은 주로 수면 주기의 첫 1/3에서 가장 많이 나타나고, 수면 후반부로 가면서 점차 사라진다. 첫 렘수면은 잠들고 약 80-100분 후에 나타나는데 뇌파 소견 상 저진폭의 8-13 Hz의 알파파와 함께 주기적인 눈의 빠른 움직임과 근긴장도 소실을 보이는 것이 특징이다. 이 시기에 주로 꿈이 나타나며(80%), 마치 각성 시의 뇌파와 비슷하기 때문에 이러한 렘수면을 활성화(activated)수면이라고 한다. 렘수면은 다시 비동기성(desynchronized) 뇌파와 근무력이 지속적으로 나타나는 긴장성(tonic)렘수면과 간간히 빠른 눈 운동과 함께 불규칙적인 호흡 및 심박동수를 보이는 위상성(phasic)렘수면으로 나눌 수 있다. 렘수면은 수면의 후반부 1/3에서 가장 잘 나타난다.(그림-1)



[그림 1] 수면 사이클

3) 수면에서의 생리학적 변화

수면 중에는 대부분 부교감신경이 활성화되고 그 정도는 깨어서 조용히 휴식하고 있을 때보다 더 높다. 그러나 위상성(phasic)렘수면에서는 교감신경의 활동성이 증가한다. 비렘수면 동안의 에너지 사용은 깨어 있을 때에 비해 낮으며 체온은 깨어 있을 때보다 낮게 조정되어 유지된다. 특징적으로 렘수면 중에는 비렘수면과는 달리 떨림이나 발한 등의 체온 조절 반응이 없어 주위의 온도에 따라 체온이 변한다. 서파 수면 시에는 심박동수, 심박출량, 혈압 등이 깨어있을 때에 비해 저하되나 렘수면 시에는 심박동수와 혈압이 불규칙하게 상승한다. 또한 렘수면 동안에는 근긴장도, 골격근의 운동과 척추 반사가 가장 많이 감소한다. 연하 운동은 비렘수면 중 감소한다. 렘수면 주기에 따른 음경의 발기는 청소년 전기로부터 시작되어 이후 연령 증가와 함께 차츰 빈도가 감소된다.

성장 호르몬의 분비는 수면 시작과 함께 시작되어 첫 1/3 서파 수면에서 가장 많이 분비되는데, 이는 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)으로부터 세로토닌이 분비됨에 따라 비렘수면이 시작되고 시상하부의 분비 호르몬이 자극되는 것과 연관된다. 유즙 분비 호르몬(Prolactin)은 수면 후 30분 내지 90분에 증가하기 시작하여 이른 아침 시간에 최고조를 보인다. 난포 자극 호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)과 황체 형성 호르몬(Luteinizing hormone, LH)도 수면 중에 증가된다. 그러나 코티졸(Cortisol)과 갑상샘 자극 호르몬 방출 호르몬(TSH-releasing hormone, TRH)은 수면 중 저하된다. 반대로 잠을 깨게 되면 성장 호르몬과 유즙 분비 호르몬의 방출이 억제되고, 코티졸과 TSH의 농도가 증가되게 된다.

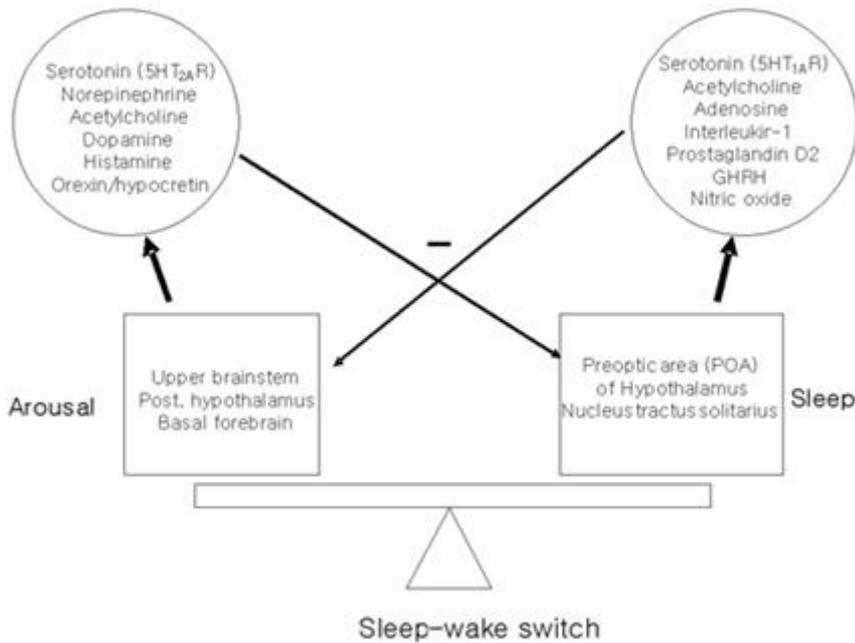
4) 수면과 각성의 일주기 리듬 및 신경전달 물질

자려고 하는 힘은 이전의 각성 시간 양에 따른 항상성 과정 (sleep homeostatic process, process S)과, 내재적인 일주기 리듬(circadian process, process C)에 의해 조절된다. 항상성이란 이전에 깨어 있는 시간이 증가 할수록 수면에 대한 필요성이 증가되는 것 즉 수면 압력이 증가되는 것을 말한다. 정상적인 수면 량이 감소한 경우, 수면 압력이 높아지게 되어 낮 시간 동안에 졸음이 오게 되고, 밤에 깊은 잠을 자게 된다. 정상적인 수면이 이루어진 경우, 수면 압력은 깨어 있는 동안 차츰 증진되어 취침 시간에 이르러 최고치에 도달하며 아침에 깬 때에 최저치를 보인다. 이와 같은 일주기 리듬을 만들어 내는 생체 시계는 시상하부의 전방부에 양측으로 놓인 한 쌍의 상시각교차핵 (suprachiasmatic nuclei: SCN)에 존재한다.

전방 시상하부(anterior hypothalamus)와 시각전구역(preoptic region)은 수면을 유발하며 전뇌 기저부는 수면 시에 활성화되는 영역으로서 수면의 조절에 참여한다. 연수의 고립로(solitary tract)에 있는 신경원은 서파 수면 시에 그 활성도가 증가한다. 전방 시상하부를 자극할 경우 수면이 유도됨과 동시에 심장 박동, 혈압, 체온이 감소하여 수면과 자율 신경계 사이에 중요한 상호 작용이 존재함을 알려준다.

수면 촉진 물질로는 gamma amino butyric acid(GABA), 아데노신, 아세틸콜린, 세로토닌, 그리고 몇 가지 수면 유발 펩타이드가 알려져 있으며, 아세틸콜린과 세로토닌은 수면 및 각성에 모두 참여한다. 배측외측 시각전핵(Ventrolateral preoptic nucleus: VLPO)의 신경원들은 GABA를 신경전달 물질로 가지며 수면 중 활성화 되고 노르아드레날린 등의 모노아민 및 히스타민 분비를 억제하여 잠에서 깨는 것을 막는다. 이는 다시 각성에 참여하는 신경 전달 물질들인 아세틸콜린, 노르아드레날린, 그리고 세로토닌 등에 의해 억제된다. GABA 분비 신경원들은 VLPO 뿐만 아니라 뇌 전 영역에 걸쳐 존재하며 이들은 흥분성인 상행성 망상활성계(ascending reticular activating system, ARAS)신경원을 억제하고 수면을 촉진하는 전뇌 기저부와 전방 시상하부를 자극한다. 시상 망상핵(reticular nucleus of the thalamus) 역시 GABA를 신경전달 물질로 가지며 수면 방추파(sleep spindle)를 생성한다. 아데노신은 각성 상태가 오랫동안 유지 될 때 전뇌 기저부에 축적되어 콜린성 각성 촉진 신경원들을 억제함으로써 비렘수면을 유도하며, 수면 후에는 감소된다. 카페인이나 아데노신 수용체를 봉쇄하여 각성 상태를 촉진한다. 세로토닌은 각성의 활동성을 감소시켜 수면을 준비시키는

물질로서 5-HT_{1A} 수용체 자극 시에는 전뇌 기저부의 콜린성 신경원들을 억제하여 서파 수면을 유도하고 5-HT_{2c}, 5-HT₃ 수용체 활성화는 GABA 분비 중간신경원(interneuron)을 자극하여 청색반점(locus coeruleus) 및 배쪽피개구역(ventral tegmental area: VTA)과 같은 각성계를 억제한다. 각성 상태를 유지시키는 신경 해부학적 구조물로는 뇌간의 상행성 망상활성계와 후방 시상하부 그리고 전뇌 기저부가 필수적인 지역이며, 이외에 수면을 촉진하는 것들로는 인터루킨-1, 프로스타글란딘 D2, 성장호르몬 분비 호르몬 등이 알려져 있다. 아세틸콜린, 히스타민, 노르아드레날린, 도파민, 세로토닌, 그리고 오렉신(orexin), 하이포크레틴(hypocretin) 등의 신경전달 물질이 각성에 관여한다. 5-HT_{2A} 수용체 활성화는 대뇌피질을 자극하여 각성에 관여한다.(그림-2)



[그림 2] 수면-각성 항정성 : Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: Neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. Psychiatr Clin North Am 2006;29:841-53.

약사 Point

1. 수면과 관련되는 신경 전달 물질은 세로토닌(1a), 아세틸콜린, 아데노신, 성장호르몬, NO이며, 각성과 관련되는 신경 전달 물질은 세로토닌(2A), 노르에피네프린, 도파민, 히스타민, 오렉신, 하이포크레틴 이다.
2. 수면의 생리를 이해하기 위해서는 히스타민 수용체, 아데노신 수용체, 멜라토닌 수용체에 대한 지식을 숙지하여야 한다.
3. 불면증은 그 원인이 매우 다양하고 개인차가 매우 심한 증상이므로 최면 진정제 또는 항우울제나 항불안제 만으로는 질병의 개선에 도움이 되지 않음을 명심하여야 한다.
4. 불면증 치료에는 의존성과 습관성이 다소 존재하는 약물보다 생약제제 또는 일반의약품이 매우 유용함을 상기 시켜야 한다.
5. 불면증의 치료는 약물 요법 보다는 비약물 요법이 훨씬 우수함을 인지하고 비약물은 약사와 환자 간의 신뢰관계가 매우 중요하다.

■ 참고문헌 ■

- 1) Sheldon SH. Introduction to pediatric sleep medicine. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editors. Principles and practice of pediatric sleep medicine. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2005:1-12.
- 2) Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Destrebecqz A, Collette F, Delbeuck X, et al. Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage* 2003;20:125-34.
- 3) Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kyrger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2005:185-91.
- 4) Bliwise DL. Normal aging. In: Kyrger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2005:24-38.
- 5) Parmeggiani PL. Physiologic regulation in sleep. In: Kyrger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2005: 185-91.
- 6) Jacobson A, Kales A, Lehmann D, Hoedemaker FS. Muscle tonus in human subjects during sleep and dreaming. *Exp Neurol* 1964;10:418-24.
- 7) Spiegel K, Follenius M, Simon C, Saini J, Ehrhart J, Brandenberger G. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994;17: 20-7.
- 8) Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TO, Hauser H, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:403-9.
- 9) Ibuka N, Kawamura H. Loss of circadian rhythm in sleep/wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Res* 1975;96:76-81.
- 10) Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284: 2177-81.
- 11) Kaitin KI. Preoptic area unit activity during sleep and wakefulness in the cat. *Exp Neurol* 1984;83:347-57.
- 12) Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 1998;18:4705-21.
- 13) Gallopin T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000;404:992-5.
- 14) Ticho SR, Radulovacki M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:33-40.
- 15) Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6:55-69.
- 16) Szabadi E. Drugs for sleep disorders: Mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:761-6.
- 17) Krueger JM, Obal F, Jr, Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: Cytokines and GHRH. *J Sleep Res* 1999;8 Suppl 1:53-9.
- 18) Jones BE, Webster HH. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. I. effects upon the cholinergic innervation of the brain. *Brain Res* 1988;451:13-32.
- 19) Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981;1: 876-86.
- 20) Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: Neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:841-53.
- 21) Trampus M, Ferri N, Adami M, Ongini E. The dopamine D1 receptor agonists, A68930 and SKF 38393, induce arousal and suppress REM sleep in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; 235:83-7.
- 22) Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur J Neurosci* 1994;6:618-25.
- 23) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
- 24) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98:365-76.
- 25) Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: Emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 2002;5 Suppl:1071-5.
- 26) Stickgold R. Introduction to dreams and their pathology. In: Kyrger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2005:185-91.
- 27) Jonas JM, Coleman BS, Sheridan AQ, Kalinske RW. Comparative clinical profiles of triazolam versus other short-acting hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1992;53(No 12, Suppl):19-21 불면증의 약물 치료 18
- 28) Besset A, Tafti M, Villemin E, Borderies P, Biliard M. Effects of zolpidem on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drugs Exp Clin Res* 1995;2(4):161-169
- 29) Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Association of eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990;322:869-873
- 30) JE, Expezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(2):97-107
- 31) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, BIS/BRI, UCLA, 1968
- 32) Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiological component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-145
- 33) Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995 Jun;107(6):1713-1720
- 34) JC, Byerly WF. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990;322:239-248
- 35) Gallup Organization. Doctors' (300) Experience and Behavior with Insomnia Patients. The Gallup Organization; 1993. p. 1-97
- 36) 허성호(아주대학교 약리학교실) : 2007
- 37) 서울의대 정신신경과 : 불면증
- 38) 실천 복약지도 : 김성철 저(2012)
- 39) 채 규 영 (포천중문 의과대학교 소아과학교실) : 수면의 생리, *Korean Journal of Pediatrics* Vol.50, No.8, 2007