

약국 경영

- 불면증과 약국 경영(2) -

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

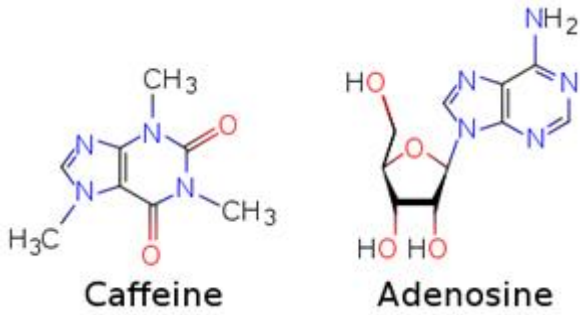
수면의 생리, 신경 전달 물질, 멜라토닌 수용체, 아데노신 수용체, 세로토닌, 렘수면, 비렘수면

5. 수면에 관여하는 수용체(Receptors)

1) Adenosine Receptors

인간에게는 4종류의 아데노신 수용체가 존재한다. A1, A2A, A2B, A3이 그것이다. A1 / A2A 은 심장에서 심근의 산소 소모와 관상동맥의 혈액 흐름을 조절하며, 또한 도파민 및 글루타민과 같은 신경 전달물질들의 방출을 조절한다. A2A 수용체는 인체 전반에 항염증 반응에 광범위하게 작용한다. A2B / A3 수용체는 주로 말초에서 염증 및 면역 반응에 관여한다.

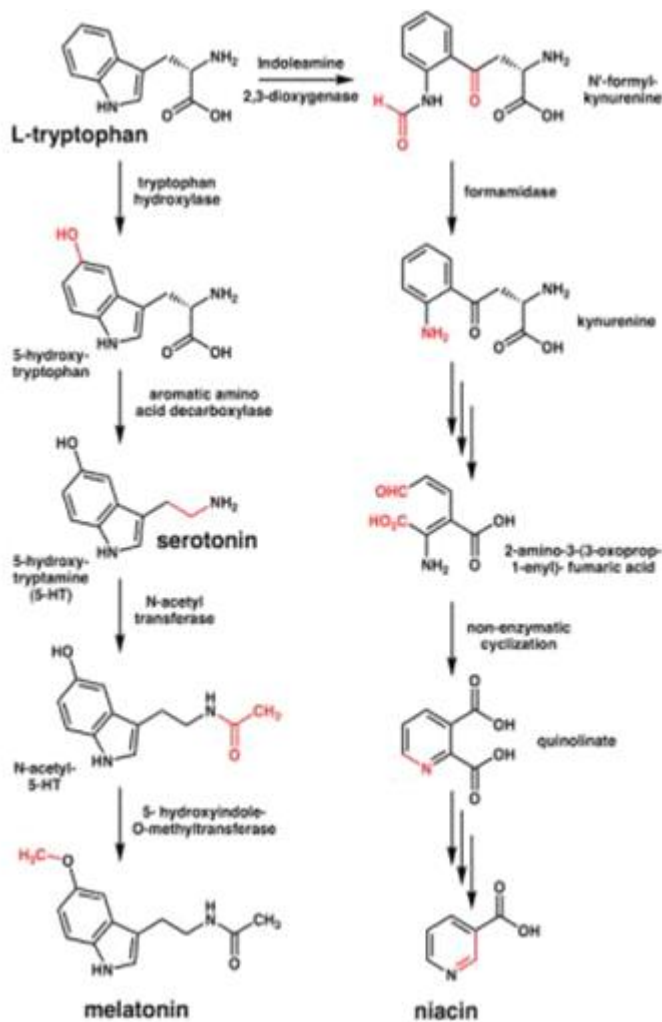
아데노신 수용체는 대부분의 장기에서 억제적 기능을 수행하며, NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에서 마그네슘의 안정화에 작용하여 뇌의 대사활동(metabolic activity)을 저하시킨다. 아데노신 수용체의 대표적 agonists로는 benzodiazepines, barbiturates 및 길초근(valeriana) 등이 존재하며 대표적 antagonists는 caffeine, theophylline 등이 있다. (그림-3)



[그림 3] 카페인과 아데노신의 분자 구조

2) Melatonin Receptor

멜라토닌은 인체 내에서 tryptophan으로부터 합성되는 물질이다. (그림-4)



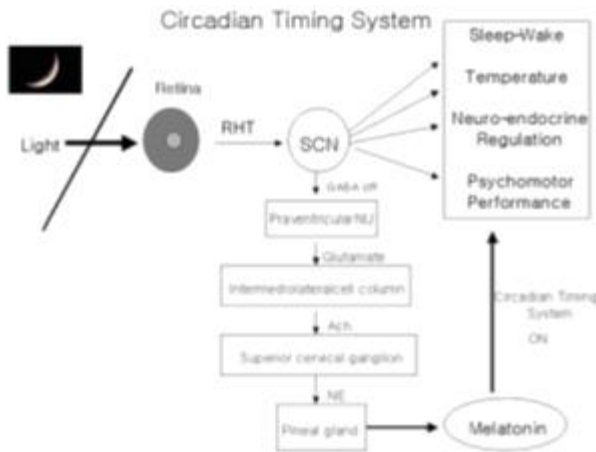
[그림 4] 세로토닌, 멜라토닌, 나이신의 합성 경로 : wikipedia science

인간에는 두 종류의 멜라토닌 수용체가 존재한다. 즉 MT1과 MT2이다. MT1은 주로 중추 신경계(central nervous system)의 시상하부의 전방부에 양측으로 놓인 한 쌍의 상시각교차핵(SCN, Suprachiasmatic Nucleus), 해마(hippocampus), 뇌흑색질(substantia nigra), 소뇌(cerebellum), 중추 도파민로(central dopaminergic pathway), 망막(retina), 난소(ovary), 고환(testis), 유선(mammary gland), 관상동맥 및 대동맥(coronary circulation and aorta), 담낭(gallbladder), 간(liver), 신장(kidney), 피부 및 면역계(skin

and the immune system)에 존재하며 일주기 리듬(circadian rhythm) 및 생식 기능에 관여한다.

MT2 수용체는 중추신경(CNS), 폐(lung), 심장(cardiac), 관상동맥 그리고 대동맥(coronary and aortic tissue), 면역 세포(immune cells), 십이지장 세포(duodenum) 및 지방 세포(adipocytes)에 존재하며 도파민의 Ca²⁺ 의존성 분비를 억제하는 역할을 한다. 또한 광선 의존성 기능(light-dependent functions)으로 대탐식 작용(phagocytosis) 및 광색소(photopigment)차를 나타낸다.

멜라토닌은 송과선(pineal gland)에서 분비되며, 수면과 생체리듬을 조절하는 물질로 어두워지는 밤에는 몸속에서 분비량이 늘어나 잠을 유도하고, 낮에는 그 양이 줄면서 각성상태를 유지하게 한다.(그림-5)



[그림 5] 멜라토닌의 일주기 리듬의 조절 기전/ Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science 2002;295:1070-3

멜라토닌의 의학적 용도로는 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorders), 알츠하이머 질환 (Alzheimer's), 환각(delirium), 만성 두통(headaches), 기분 장애(mood disorders), 특정 암(cancer), 담석증 (gallbladder stones), 비만(obesity) 등의 치료, 방사선 피폭 방어(protection from radiation), 이명 (tinnitus) 등의 광범위한 영역에 연구가 이뤄지고 있으나 현재까지는 일주기 리듬의 조절에 확실한 임상 연구가 진행되고 있다. 멜라토닌을 과잉 복용했을 때는 졸음, 두통, 두중감, 위장장애, 우울증, 숙취 증상이 나타날 수 있다.

3) Histamine 수용체

인간에게는 4종류의 히스타민 수용체가 있음이 밝혀져 있다. H1, H2, H3과 H4이다. H1수용체는 회장 수축 (ileum contraction), 일주기 리듬 주기(modulate circadian cycle), 가려움(itching), 전신 혈관확장 (systemic vasodilatation), 기관지 수축(bronchoconstriction : 알레르기성 천식 유발)을 일으키며, H2수용체는 동방 리듬의 촉진(speed up sinus rhythm), 위산 분비의 촉진(stimulation of gastric acid secretion), 평활근의 이완(smooth muscle relaxation), 항체 생성의 억제(inhibit antibody synthesis), T-cell의 증식과 cytokine의 생산에 관여하며, H3 수용체는 중추신경계에서 acetylcholine, serotonin과 norepinephrine 등과 같은 신경전달 물질의 생성을 감소시키며 시냅스 전부위의 자동수용체(presynaptic autoreceptors) 역할을 담당하며, H4 수용체는 mast cell의 화학적 유주성(chemotaxis)에 관여한다. diphenhydramine 또는 doxylamine과 같은 H1수용체 억제제인 항히스타민제는 일주기 리듬을 조절하는 수용체를 억제함으로써 그 부작용으로 수면을 유도하는 약물이다. 이 약물들은 렘수면을 억제하여 서파 수면(깊은 잠)을 유도한다. 부작용으로는 발작성 흥분(paradoxical excitation)을 초래할 수 있으며, 항콜린 작용을

나타내며, 주간 수면 작용(day-time residual effects)을 야기 할 수 있으므로 매우 조심하여야 한다.

6. 수면 장애

1) 수면 장애의 분류

DSM IV의 수면 장애 분류는 이상수면(dysomnia), 사건수면(parasomnia), 정신장애와 연관된 수면장애, 신체질환 및 약물중독 등과 연관된 수면장애로 대별하고, 이상 수면에는 불면증(insomnia), 과수면증(hypersomnia), 일교차 수면장애(circadian rhythm sleep disorder)로 소분류를 하고 있다.

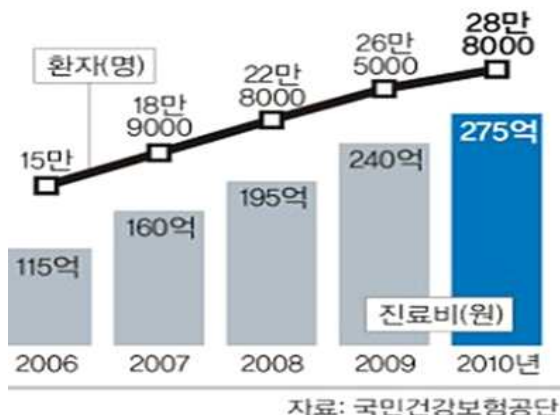
2) 불면증의 정의

불면증은 진단명이 아니라 하나의 증상으로써, 최소 한 달 동안 입면 및 수면유지가 어렵거나 잠을 자도 회복되지 않는 수면을 주로 호소 할 때, 또는 잠이 불충분하거나 비정상적이라고 느끼는 상태, 잠이 들기 힘들거나, 자다가 자주 깨거나, 한 번 깨면 다시 잠들기 힘들거나, 잠을 자고 개운하지 않다고 느끼는 상태를 일컫는다. 이런 증상은 매우 개인차가 심하므로 확실한 정의를 내리기는 무리가 있다. 홍승철 교수(대한수면학회 회장 : 가톨릭대 성빈센트병원 수면역학센터)는 “단순히 잠이 오지 않는다고 불면증은 아니다. 잠을 4시간만 자더라도 개운하면 불면증이 아니다. 하지만 8~9시간을 자도 잔 것 같지 않고 다음날 일에 지장이 있을 정도로 피곤하면 불면증이다. 잠들기 힘들거나 자다가 자주 깨도 불면증에 속한다. “최근 개정된 국제수면장애 분류표에 따라 이 같은 증상이 3개월 이상 지속되고, 이 때문에 낮에 활동하는 데 어려움을 느끼면 불면증으로 진단한다” 고 정의하고 있다.

3) 불면증 환자의 추이

대한 수면 학회에 의하면 만성 불면증(1개월 이상 지속)환자는 전 인구의 약 10% 내외로써, 65세 이상 노인의 20 - 40 %가 호소하며, 일시적 불면증(1개월 미만)환자는 전 인구의 약 30 - 50%로 추정하며, 불면증 환자의 최소 25% 이상은 우울증 증상이 동반되는 것으로 학회에서는 추정하고 있다. 국민건강보험공단의 자료에 의하면 2006년에 환자 수 약 15만 명에 총 진료비가 115억 원 정도이었으나 2011년에 환자 수 약 383,000명에 진료비는 500억 원 정도로 5년 만에 2배 이상 증가 추세를 보이고 있다. (그림-6)

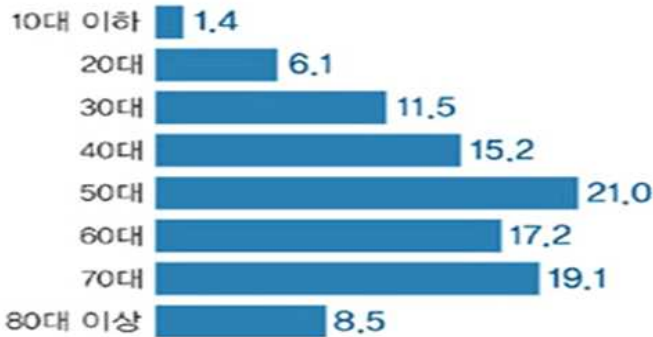
수면장애 진료환자 · 진료비 추이



[그림 6] 수면 장애의 환자 추이 및 진료비 추이 : 국민건강보험공단 연령대별 수면 장애 환자의 추이는 그림-7과 같다.

연령대별 수면장애 진료현황

(단위: %, 2012년 기준)



자료: 국민건강보험공단

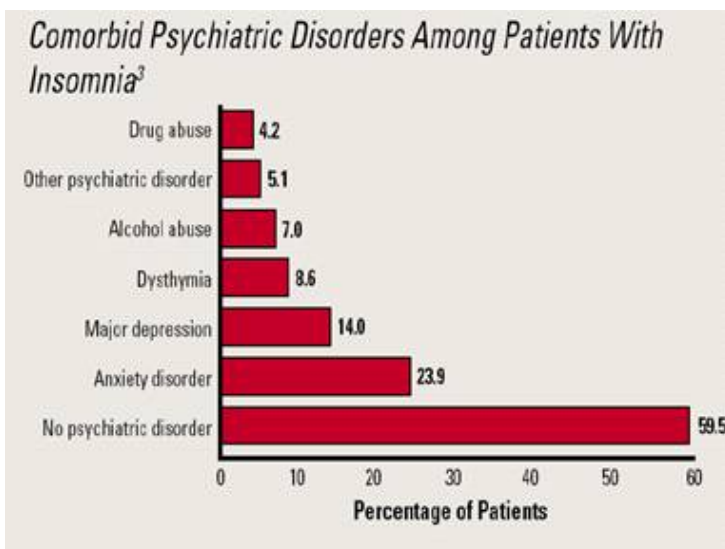
[그림 7] 연령대별 불면증 환자 추이

4) 불면증의 원인

외국의 연구에 의하면 불면증의 주된 원인이 존재하지 않는 원발성 불면증이 약 60%이고, 그 다음이 불안(23.9%) 또는 우울증(14%)이었다. (그림-8)

즉 뚜렷한 신체적, 정신과적 원인 없이 발생하는 불면증으로써, 흔히 억압이 많고 완벽주의 성향이 강한 강박적 성격의 사람들이 수면이 자기 뜻대로 조절되지 않을 때 쉽게 긴장하고 불안해 질 수 있어서 낮에는 잘 지내다가 수면 시간이 가까워지면 정신생리학적 긴장과 각성이 높아지며 불면이 되거나 또는 수면조절의 실패와 불면, 긴장, 불안과 함께 조건화된 여러 자극 연상물들이 자동적으로 각성상태를 유발시켜 학습화된 불면증으로 이행되는 잘못된 수면 환경이 만성화 되고 악화되는 특징을 나타낸다.

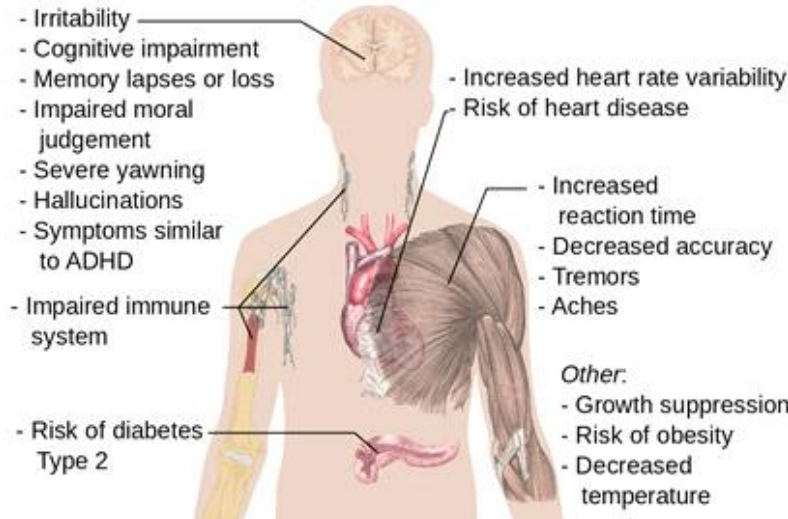
만성불면증은 의학적 또는 정신과적인 질병, 약물의 과용, 행동학적 또는 환경적 요인, 폐쇄성 수면무호흡과 같은 수면질환 등의 원인에 의해 흔히 다인성(multifactorial)으로 나타난다.



[그림 8] 불면증의 원인 : Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention ; JAMA 1989;262:1479-1484.

5) 불면증의 피해

충분히 수면을 취하지 못하면 정신학적으로 일상생활의 성취도 저하, 반응 시간 지연, 우울증, 불안 증상의 고조, 체중 증가, 비만, 면역 반응의 저하, 고혈압, 심질환 증가, 당뇨병의 발병 또는 악화 등을 초래할 수 있으며, 저체온증, 저산소증, 인지능 저하 등을 초래할 수 있다. (그림-9)



[그림 9] 불면증의 피해 : wikipedia : Mayo Clinic. Retrieved on May 5, 2009



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