

부산경남내과학회·대한내과학회 평생교육

'잠이 오지 않아요 '

2019-9-22

이 상 신 (고신의대 정신건강의학)

National Center for Sleep Disorder Research 1999

- 밤 (수면증상)

- 잠 들기 어려움: 30분 이상, 불쾌감 들 정도 (Sleep Latency, SL)
- 중간에 자주 깬: 전체 수면 시간의 5% 이상 (WASO)
- 원하는 시간보다 일찍 깬
- 수면 후 개운하지 않음: 비회복수면(Non-restorative sleep)

- 낮(각성증상)

- 밤 증상과 연관된 낮동안의 기능장애: 졸림, 피곤, 우울, 짜증, 의욕저하, 멍함, 사회생활/직업생활 어려움

Charles M. Morin, 1993

- 앞의 기준 +
- 일주일에 3일 밤 이상, 6개월 이상 (cf. DSM-5: 3개월)
- 수면효율도(Sleep Efficacy, SE) 85% 미만
 - SE=침대에 누워있는 시간 중 실제 잠을 잔 시간



- Time to Bed (TTB): 11pm
- Sleep Latency (SL): 2.1hrs
- Waking After Sleep Onset (WASO): 3.9hrs, 2times
- Total Sleep Time (TST): 5hrs
- Time in Bed (TIB): 11hrs
- Sleep Efficacy (SE): 45.5% (5/11)
- Non-restorative sleep

치료 개관

- 교정 가능한 원인들이 있으면 교정: 보통 급성(3개월 이내)
교정해야 할 원인이 없거나, 교정 불가능한 경우 인지행동치료
(교육, 관리): 보통 만성(6개월 이상)
- 반대로,
급성이면 교정 가능한 원인들을 주로 찾고
만성이면 원인제거해도 인지행동치료 안 하면 효과 떨어짐

제거해야할 원인들

- 알콜
- 관리되지 않는 자가약: 수면제 등
- 관리되지 않는 정신질환: 우울증, 불안증
- 관리되지 않는 통증
- 진통제: 오피오이드(뉴신타, 액틱, 울트라셋, 트라마돌, 타진 등)
- 내과질환: 통증, GERD, 심장질환, 알러지, 호흡곤란 등
- 수면각성주기
- 수면 무호흡
- 하지불안증후군

Restless Leg Syndrome, RLS

- 병력으로 진단: 주로 자기전에, 다리에 불편한 느낌 (스물거림)이 생겨서, 다리를 움직이고 싶은 충동이 들고, 걷거나 움직이면 호전된다.
- 철결핍성 빈혈(투석하는 신부전 환자), 섬유근통증후군, 관절염, 말초신경병, 알코올/카페인/니코틴
- Ferritin이 40은 되어야 한다: 도파민 합성에 관여하는 tyrosin hydroxylase의 cofactor인 ferritin
- PLMD진단은 PSG로. PLMD는 깨어있는 동안의 감각증상 없다.
- PLMD와 동반 될 수 있다.
- RLS치료 하면서 클로나제팜으로 인한 OSA악화 조심

Type of RLS	Agents	Comments
Intermittent RLS (< 2 /week)	• Nonpharmacologic treatment • Benzodiazepines • Levodopa or carbidopa • Low potency opioids	• Normalize iron stores (goal ferritin >45-50 mcg/L)
Chronic RLS	• Dopamine agonist - Pramipexole - Ropinirole	• Very severe RLS • Comorbid depression
	• Alpha-2-delta ligands - Gabapentin - Pregabalin	• Comorbid pain or anxiety • Side effects with dopamine agonists
Refractory RLS	• Switch to another medication in the same class • Combination therapy (DA + alpha-2-delta drug) • Opioid alone or in combination	

Dopamine agonist for RLS

	Pramipexole	Ropinirole	Rotigotine patch
Time to max blood level	2 hours	1-1.5 hours	-
Elimination half life	8-12 hours	6 hours	-
Metabolism and Excretion	Renal excretion	Hepatic metabolism, Renal excretion	Hepatic metabolism, Renal excretion
Starting dose/titration	0.125mg – 0.75mg 2-3 hours before bedtime	0.25mg - 4mg 1-2 hours before bedtime	1-3mg/24hours

Alpha2-delta ligands for RLS

α2δ ligands	Starting dose		Usual effective daily dose
	< 65 yrs	> 65 yrs	
Pregabalin	75 mg	50 mg	150 - 450 mg
Gabapentin *	300 mg	100 mg	900 – 2,400 mg
Gabapentin enacarbil	600 mg	300 mg	600 – 1,200 mg

3P model (만성, 6개월 이상 불면증)

- 소인, 취약함이 있는 조건에서 (Predisposing)
 - 여성, 고령, 예민한 기질, 불면/정동장애 가족력(유전성)
- 촉발사건에 접하여 불면증이 생기고 (Precipitating)
 - 스트레스, 불안, 환경변화, 질병 (항암치료, 무균실치료, 야간뇨, 약물 등)
- 생긴 불면증을 다루다 보니 불면이 더 심해진다 (Perpetuating)
 - 행동(누워서 자려고 애를 씀, 낮잠 등) 및 생각(잠 안자면 안 된다 등)

3Ps

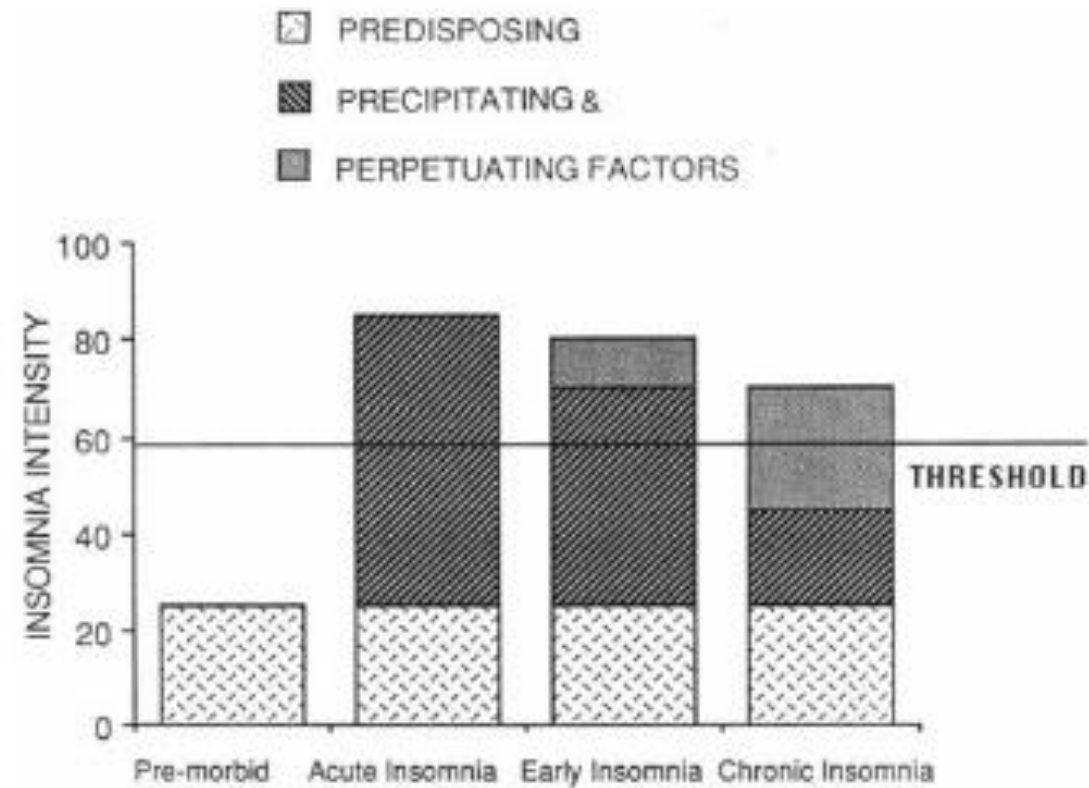


Figure 2. Factors contributing to the development of insomnia. Effective treatment and long-term management of insomnia require one to address these separate influences.

Perpetuating factor

국제 국제일반

스페인 주책 할머니 예수 벽화 복원하려다가...

f t r ★

+ -



Ecce Homo de Elías García Martínez.

예수 벽화 손댔다가 '수습불가' 번져

스페인의 문화 당국자는 “이 여성은 최상의 의도를 가지고 있었고, 그림이 적절하게 복원되길 기대했다”며 ‘선의’는 인정했다. 그러나 당국의 허가를 받지 않았고, 결과적으로 그림을 완전히 망가뜨렸기 때문에 처벌 가능성도 있는 것으로 알려졌다. 작품 복원 가능성을 검토하고 있는 전문가들은 일단 다음주께 이 여성을 만나 어떤 물감을 사용했는지 등에 대해 조사할 예정이다. 전정윤 기자

Maladaptive sleep behavior: 잠이 안 오는데 침대에 계속 누워 있기, 불규칙인 수면 각성 스케줄, 낮잠, 침대에서 각성행동하기 (폰, 걱정, 독서, TV등)

False beliefs and attitude about sleep: 잠을 못 자면 암이 재발할 것이다/내일 일을 망칠것이다, 약을 먹지 않으면 잠 못 잔다, 이 약은 나에게 맞지 않다

인지행동치료

- '잠자리+각성' 로 학습(습관화, 조건화) 된 상태를 ----> '잠자리+이완/수면' 로 새롭게 학습 시켜야 하는 과제
- 잠이 드는 것은 내 의지로 할 수 없으나 (즉, 생리작용: 수면각성 주기, 수면욕구) 잠을 깨는 것은 어느정도 내 의지로 가능하다 (알람, 햇볕)
----> 수면 각성주기를 맞추는데 기상시각을 지키는 것으로 해야 (잠자는 시각이 아니라). (수면제한요법)



- TTB: 11pm
- SL: 2.1hrs
- WASO: 3.9hrs, 2times
- TST: 5hrs
- TIB: 11hrs
- SE: 45.5% (5/11)
- Non-restorative sleep



- Time to Bed: 2am
- SL: 0.3hr
- WASO: 0.1hr, 1time
- TST: 4.6hrs
- Time in Bed: 5hrs
- SE: 92% (4.6/5)
- Restorative Sleep

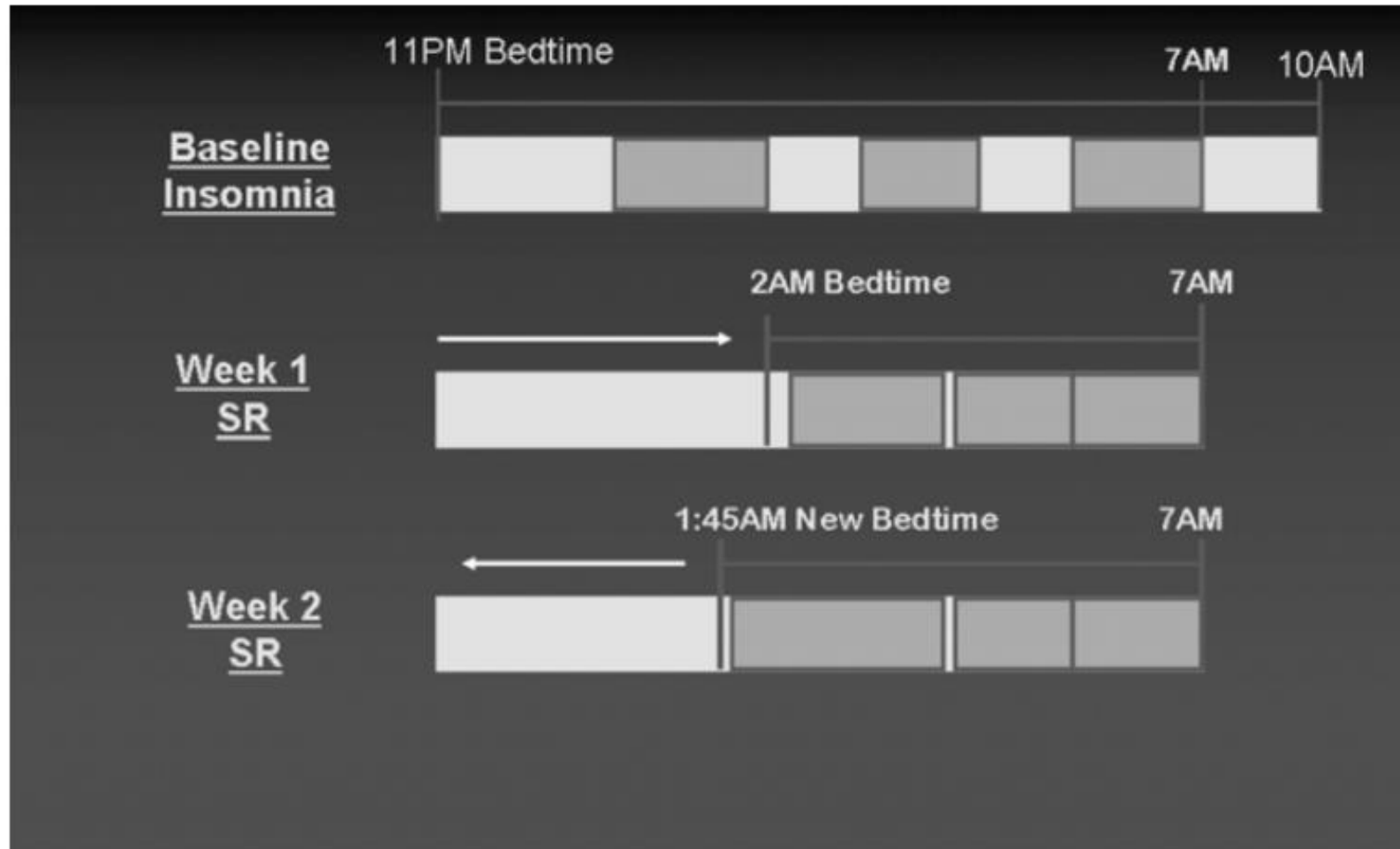


FIGURE 3.1. Sleep restriction.

M.L. Perlis et.al. (2005)

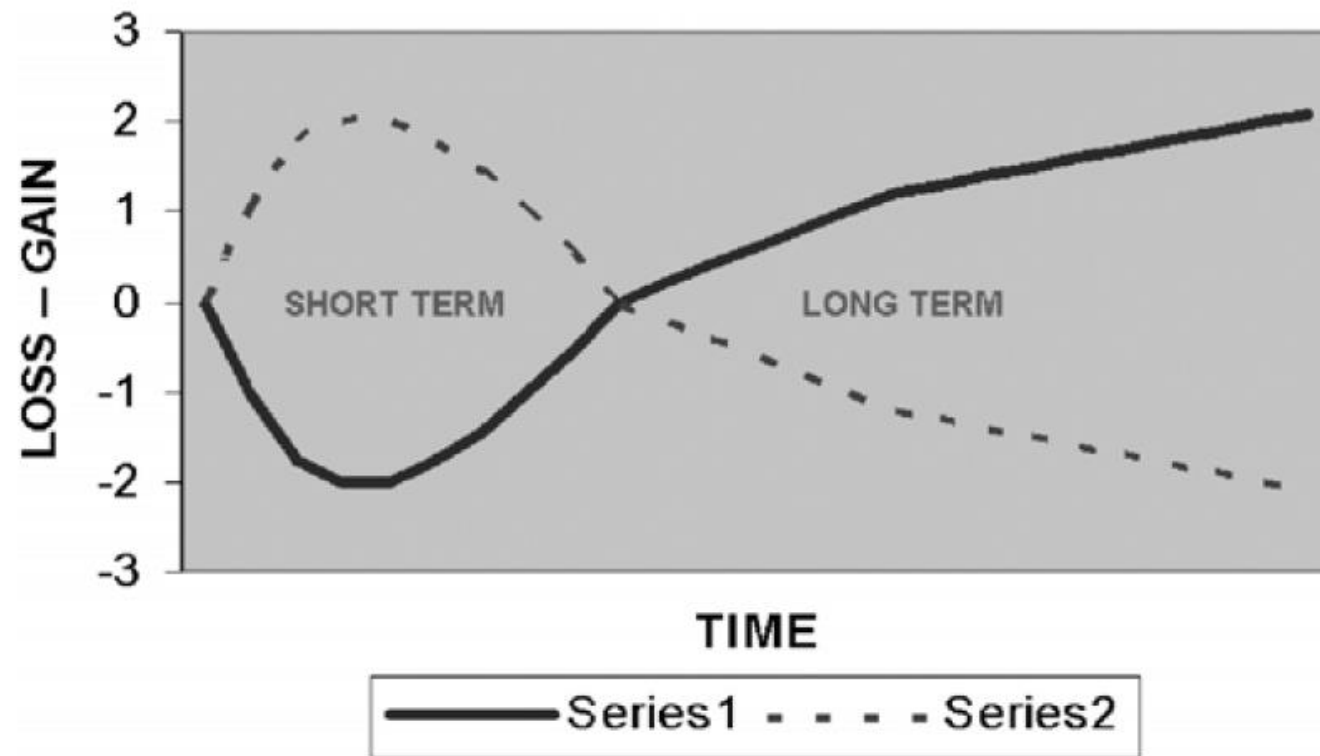
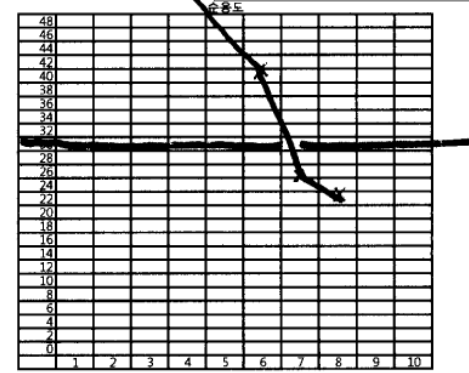
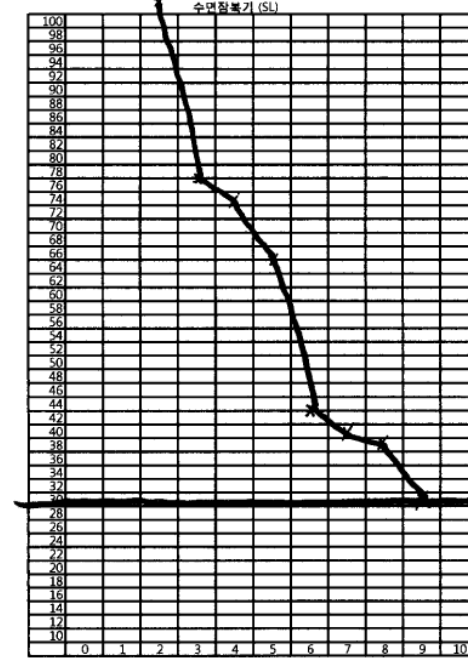


FIGURE 4.2. "Clippers."

1회 (60-120분)	환자에게 자기 소개하기, 초기 설문 완성, 임상 면담, 수면일지 설명, 질의 응답, 주간계획세우기.
2회 (60-120분)	수면일기를 요약하고 그래프 그리기, 불면증 행동모형 소개하기, 수면제한요법 및 자극 조절요법 시작하기, 시간 처방하기, 전략세우기.
3회 (45-60분)	수면일기를 요약하고 그래프 그리기, 치료의 효과와 순응도 평가하기, 수면 상향조정 여부 결정하기, 수면위생 검토하기.
4회 (30-60분)	수면일기 요약하고 그래프 그리기, 치료효과와 치료 순응도 평가하기, 상향조정 여부 결정하기.
5회 (60-90분)	수면일기 요약하고 그래프 그리기, 치료효과를 평가하기, 총 수면시간의 상향조정을 지속하기, 수면에 대한 부정적인 생각에 대한 인지치료.
6회 (30-60분)	수면일기를 요약하고 그래프 그리기, 치료 효과 평가하기, 추적: 수면에 대한 부정적인 생각, 총 수면시간 상향 조정 계속하기.
7회 (30-60분)	수면일기를 요약하고 그래프 그리기, 치료 효과 평가하기, 추적: 수면에 대한 부정적인 생각, 총 수면시간 상향 조정 계속하기.
8회 (30-60분)	수면일지를 요약하고 그래프 그리기, 전반적인 치료효과 평가하기, 재발방지에 관해 논의하기. 치료종료 함.

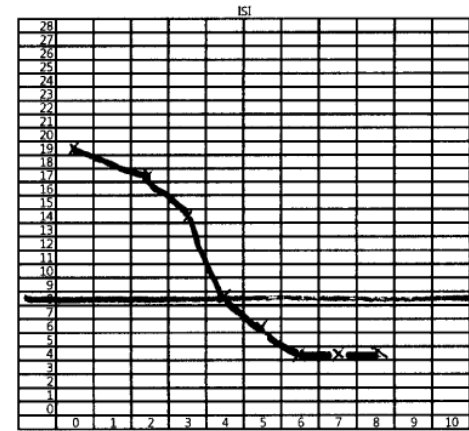
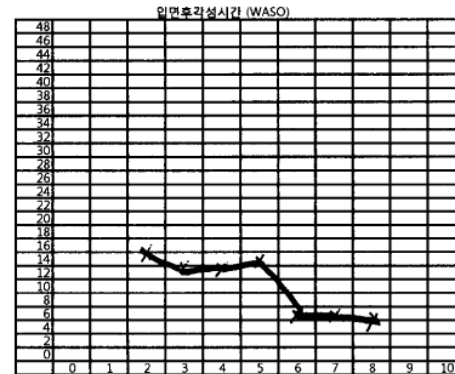
50/남, M.M.

SL



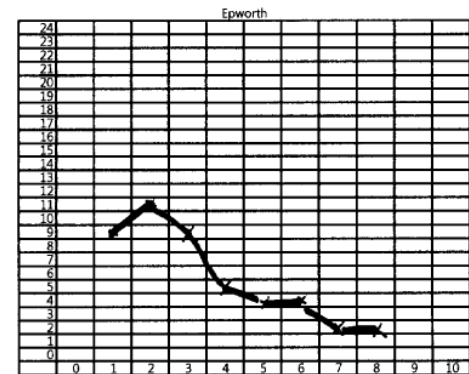
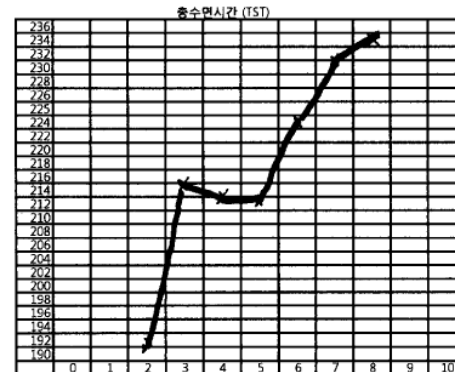
Compliance

WASO



ISI

TST



Epworth

International Classification of Sleep Disorder-3 (ICSD-3, 2014)

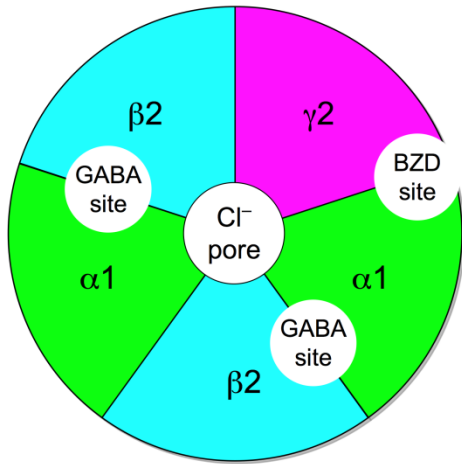
- **Insomnia**
- **Sleep Related Breathing Disorder**
 - Obstructive Sleep Apnea Disorders (OSA)
 - Central Sleep Apnea Disorders (CSA)
- **Central Disorders of Hypersomnolence**
 - Narcolepsy Type 1 & 2
 - Idiopathic hypersomnia
 - Kleine-Levin Syndrome
- **Circadian Rhythm Sleep-wake Disorders**
 - Delayed Sleep-wake Phase Disorder
 - Advanced Sleep-wake Phase Disorder
- **Parasomnias**
 - NREM-related Parasomnia : Confusional arousal, Sleepwalking
 - REM Sleep Behavior Disorder (RBD)
- **Sleep Related Movement Disorders**
 - Restless Legs Syndrome (RLS)
 - Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)

벤조디아제핀 계열 (GABA modulator)

①수면, ②항불안, ③근이완, ④항경련

Most common
combination:

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$
(BZ1)



Alpha Subunit	% of CNS GABA _A Receptors	Known Action Mediated
α_1	60	Sedation, amnesia, ataxia
α_2	15-20	Anxiolytic, myorelaxation
α_3	10-15	Myorelaxation (only at high doses), ataxia
α_4	<5	Insensitive to BzRAs
α_5	<5	Partial myorelaxation, ataxia
α_6	<5	Insensitive to BzRAs

벤조디아제핀 계열 (GABA modulator)

①수면, ②항불안, ③근이완, ④항경련

- 과다진정, 졸림, 낙상, 집중장애, 교통사고, 인지기능저하
- 일반적으로 말해서 3개월 이상 꾸준히 복용하면 내성/금단가능

중독을 일으키는 자극(일반론)

- 자극의 특성

- 생리적/심리적 만족을 줌
- 포만감이 생기지 않음

- 자극과 만족(Incentive)간의 관계

- 즉각적 만족: 진통제 주사 맞으면 무통 혹은 'High'
- 만족에 대한 기대감: 이번에는 못 얻더라도 요구하면 결국에는 얻는다

- 같은 약물이라도 투여방법에 따라서 다름: 경구보다는 정맥주사

중독을 일으키는 자극(수면제)

- 수면제의 특성

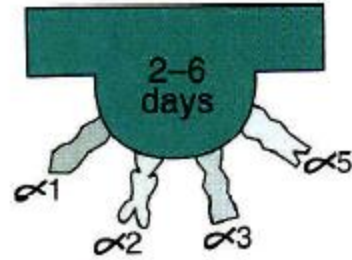
- 생리적/심리적 만족을 줌: 너무 게운한 잠 ----> 반감기 짧은 약과 연관
- 포만감이 생기지 않음

- 수면제와 수면효과 및 만족(Incentive)간의 관계

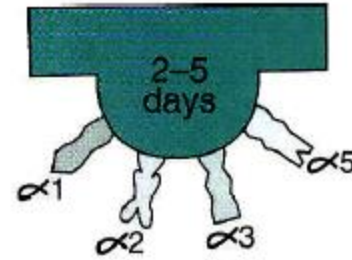
- 즉각적 만족: 먹고 딱 꼬꾸라져 자는 약 주세요 (=저 수면제에 중독되게 해 주세요)
- 만족에 대한 기대감: 졸피뎀은 어디든지 구할 수 있다('접근성' 문제)

- 같은 약물이라도 투여방법에 따라서 다름: 경구보다는 정맥주사

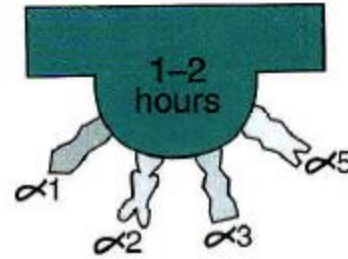
Benzo Hypnotics



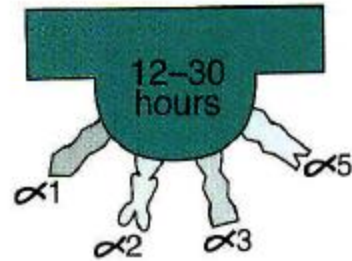
flurazepam (Dalmane)



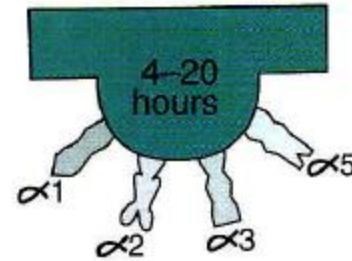
quazepam (Doral)



triazolam (Halcion)



estazolam (ProSom)



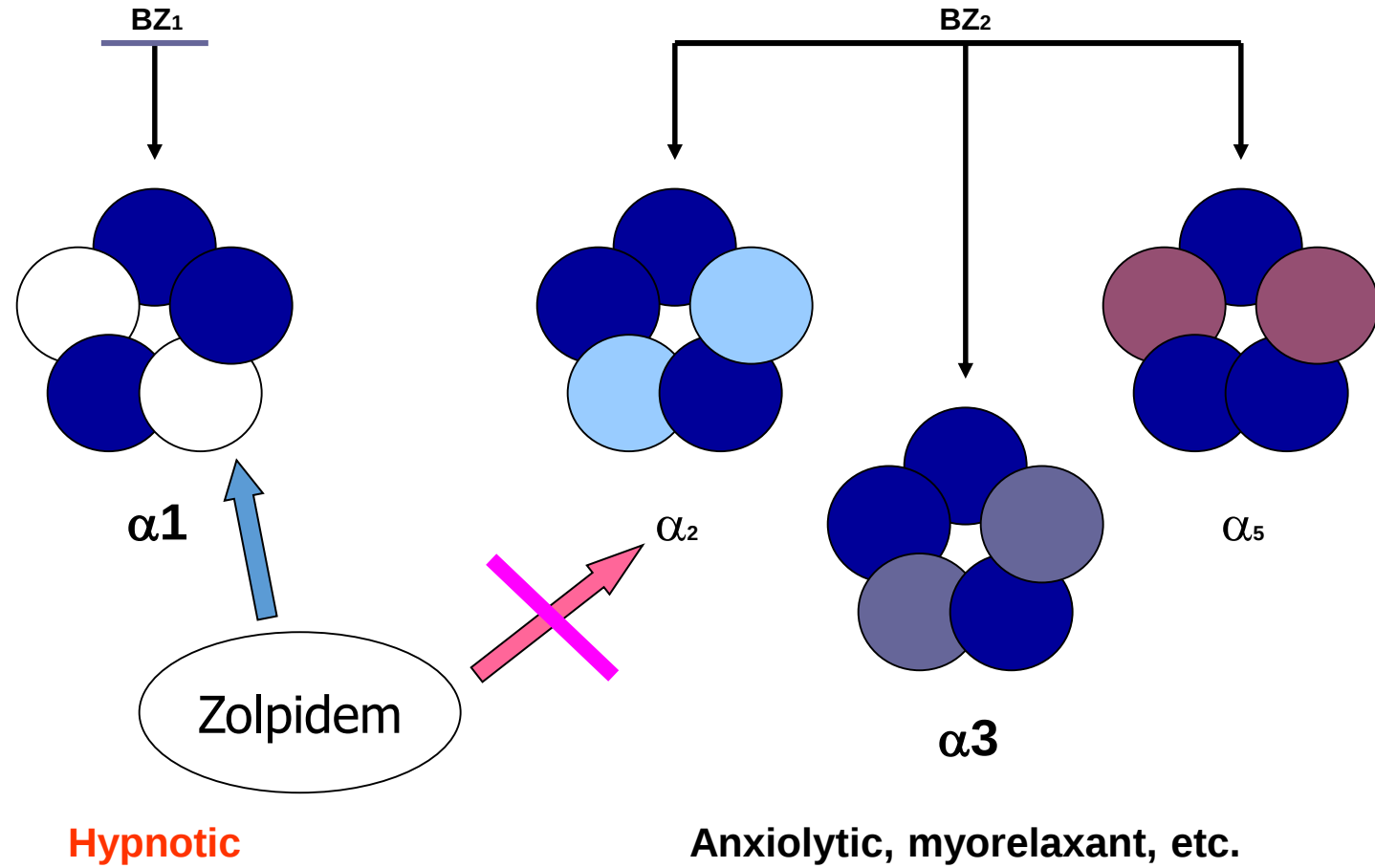
temazepam (Restoril)

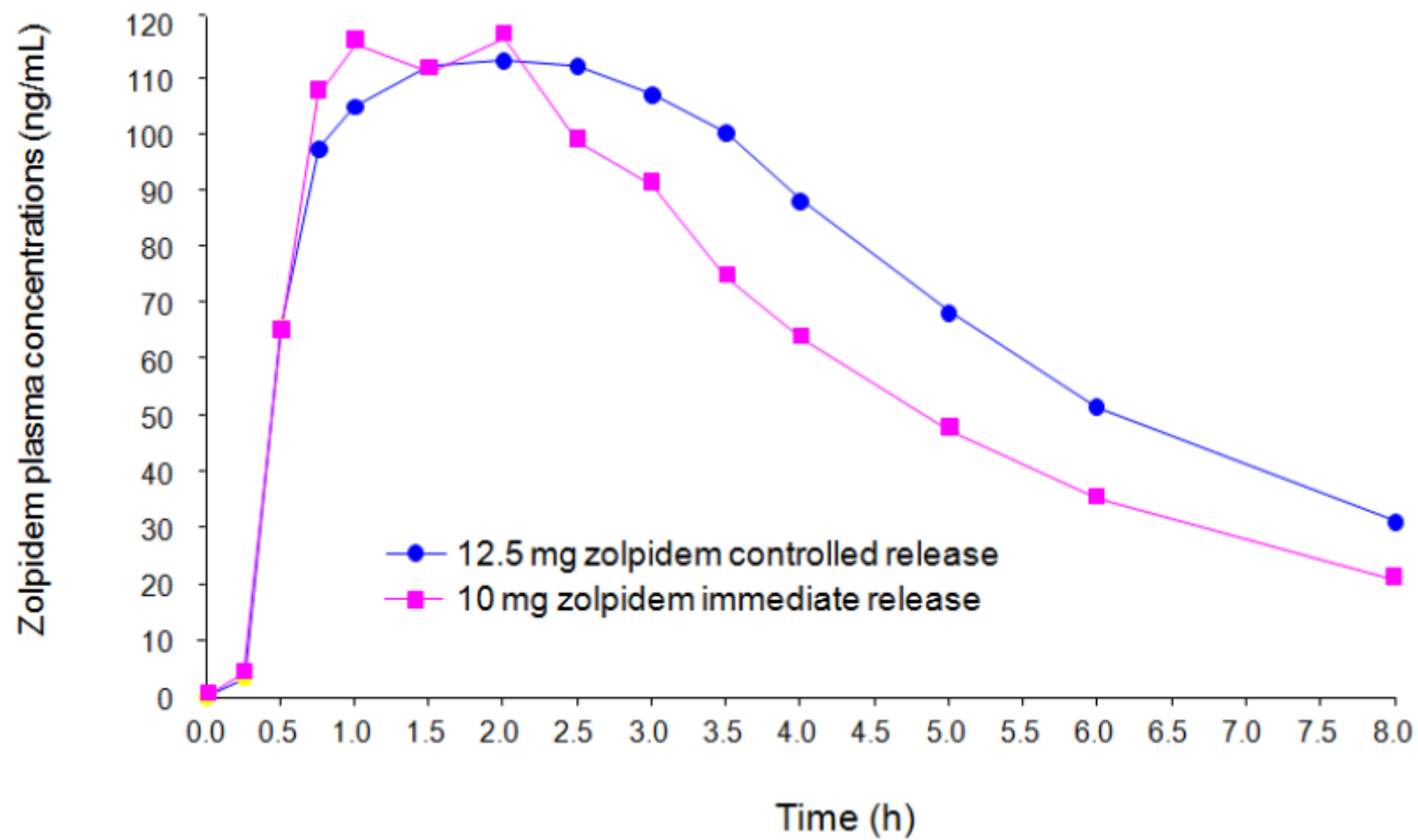
Figure 11-14. Benzo hypnotics. Five benzodiazepines that are approved in the United States for insomnia are shown here. These include flurazepam and quazepam, which have ultra-long half-lives; triazolam, which has an ultra-short half-life; and estazolam and temazepam, which have moderate half-lives.

수면제 중독문제

- 중독가능성이 없거나, 적을 것 같은 약물로 조절하려는 경향
 - 옛날 약이라서 다른 부작용이 있더라도: 예, TCA (독세핀, 아미트립틸린, 트라조돈 등)
 - 원리상 가능성 낮도록; 예, 반감기 짧은 약 피한다 (졸피뎀 IR 보다는 CR). 중독회로(도파민)와 연관 없는약(예, 멜리토닌),
 - 항우울제로 항정신병제로? 안심안됨
 - 그럼에도 불구하고 GABA analogue (벤조디아제핀, Z-drug) 쓴다면, 왜 그래야 하는지 설명할 수 있어야 함 (예: 불안, 우울 등)

Z-drugs





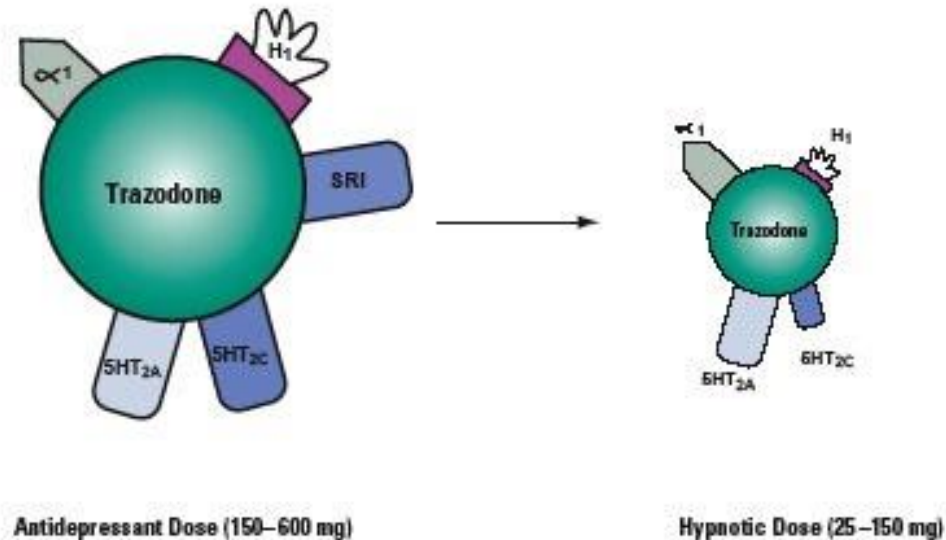
US Approved Hypnotics

	Zaleplon	Zolpidem	Zolpidem ER	Eszopiclone	Ramelteon
	Sonata®	Ambien®	Ambien CR®	Lunesta®	Rozerem®
Receptor selectivity	BZ1	BZ1	BZ1	BZ1, BZ2	MT1, MT2
Dosages(mg)	5,10	5,10	6.25, 12.5	1,2,3	8
Restricted to short-term use	Yes	Yes	No	No	No
Sleep latency	↓	↓	↓	↓	↓
Number of awakenings	...	↓	↓	↓	...
Wake after sleep onset	...	...	↓	↓	...
Total sleep time	↑	↑	↑	↑	↑

트라조돈 12.5-75mg

FIGURE 7.

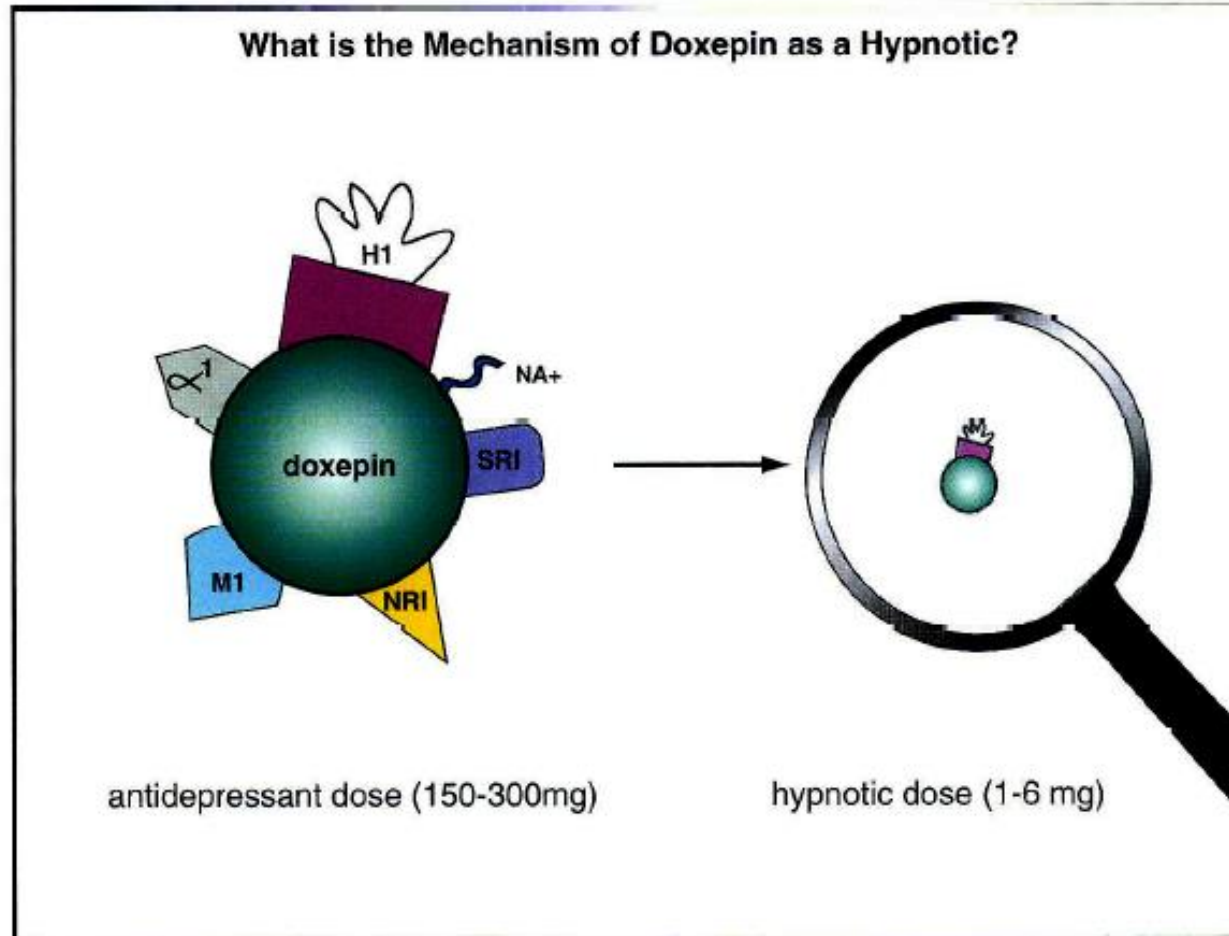
High antidepressant versus low hypnotic doses of trazodone



H=histamine; SRI=serotonin reuptake inhibitor; 5-HT=serotonin.

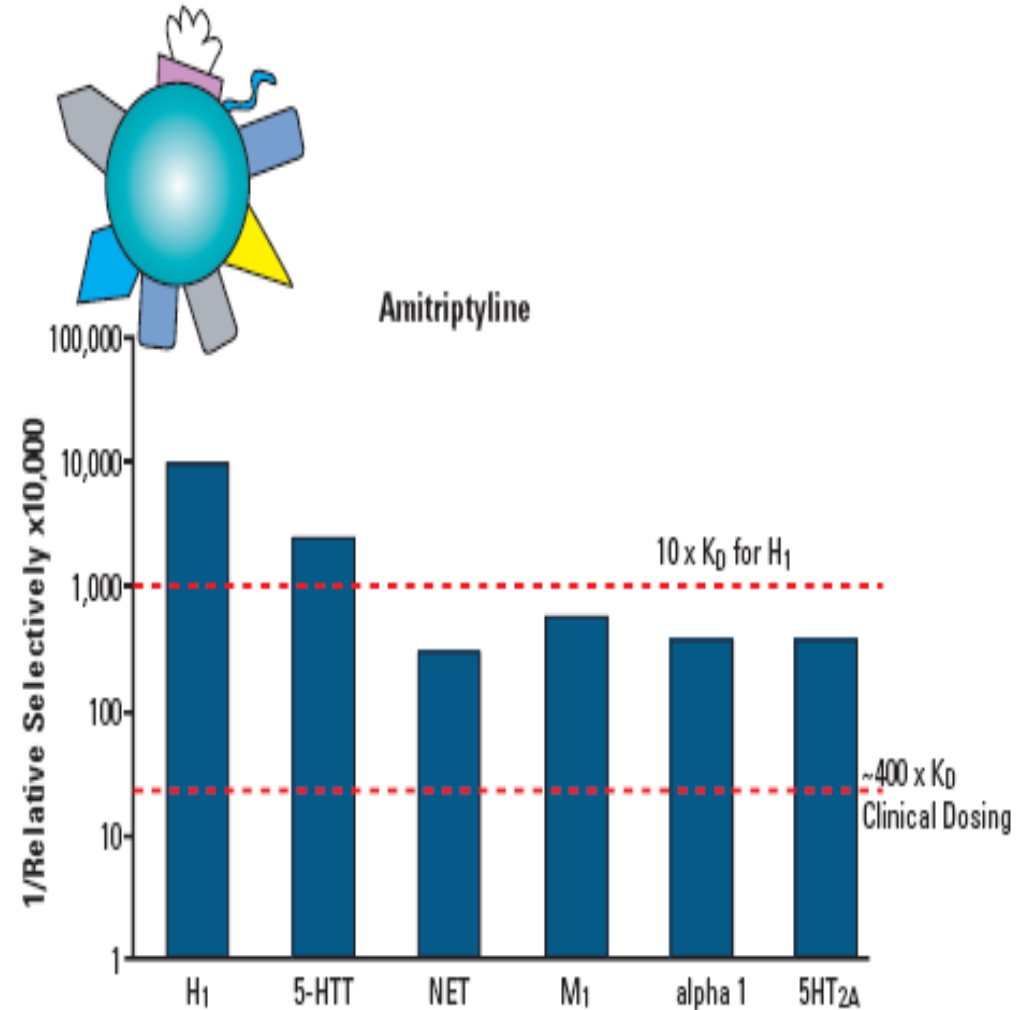
Stahl SM. *CNS Spectr.* Vol 15, No 2. 2010.

독세핀 3-6mg



아미트리틸린 10-30mg

- TCA부작용 다 있음
:입마름, 변비, 심장부정맥
- 통증 (e.g., Neurasthenia)



퀘티아핀 12.5-50mg

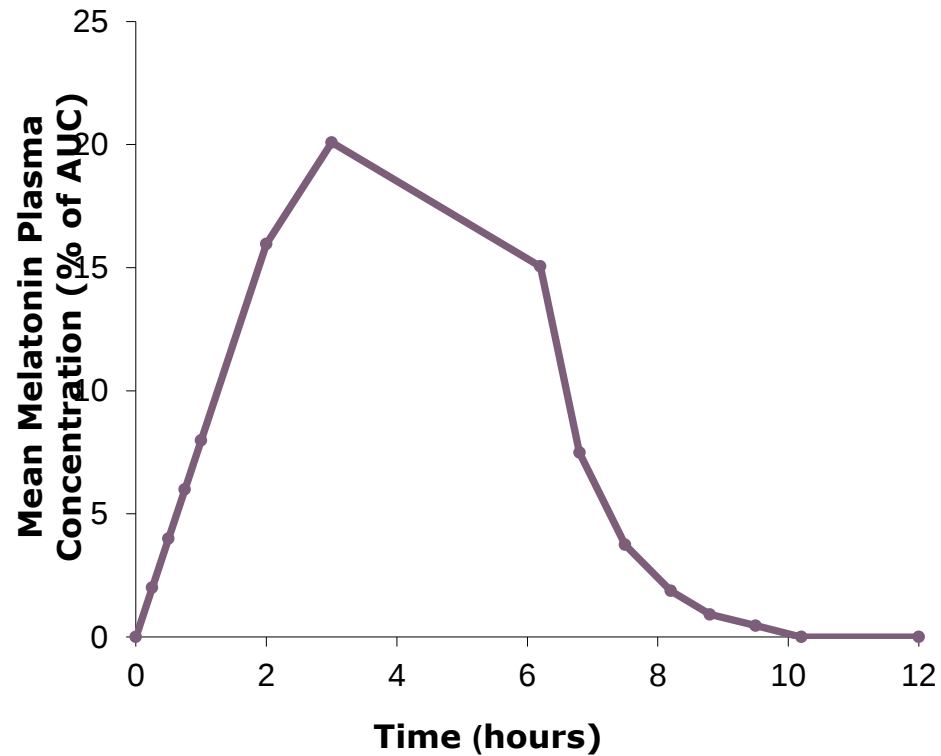
- Black box warning, US-FDA, 2005, 치매 정신증에서 리스페리돈 사용

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

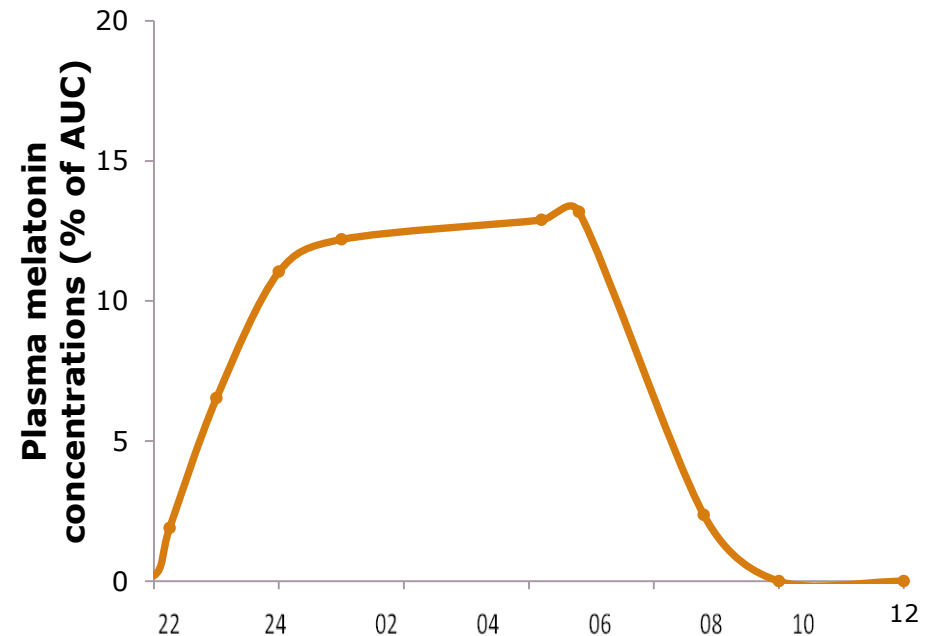
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. RISPERDAL[®] (risperidone) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. [See Warnings and Precautions (5.1)]

서카딘: 서방형 멜라토닌: 의존 남용문제 없다

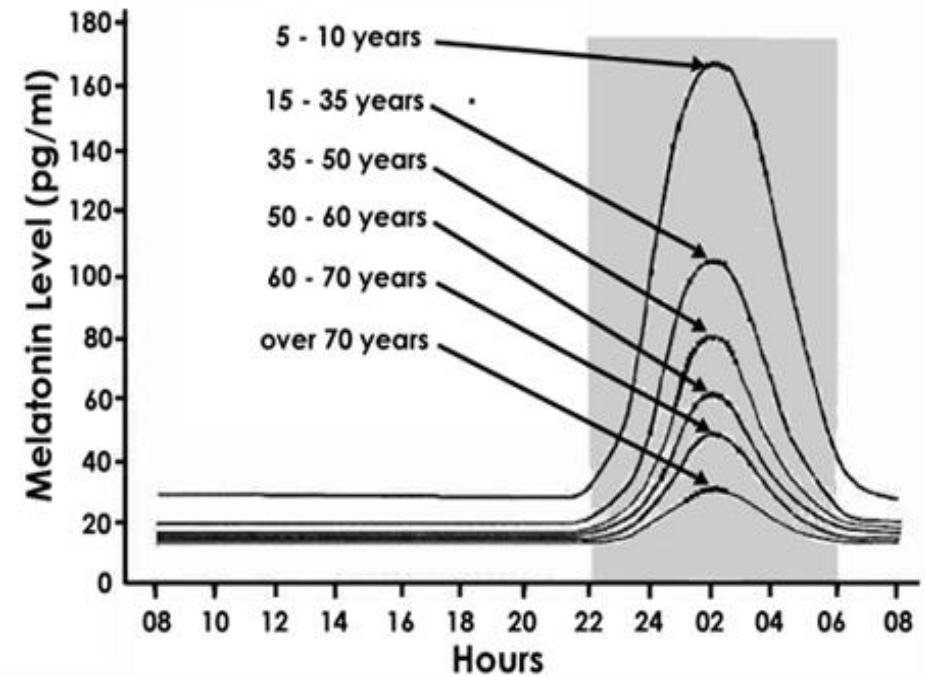
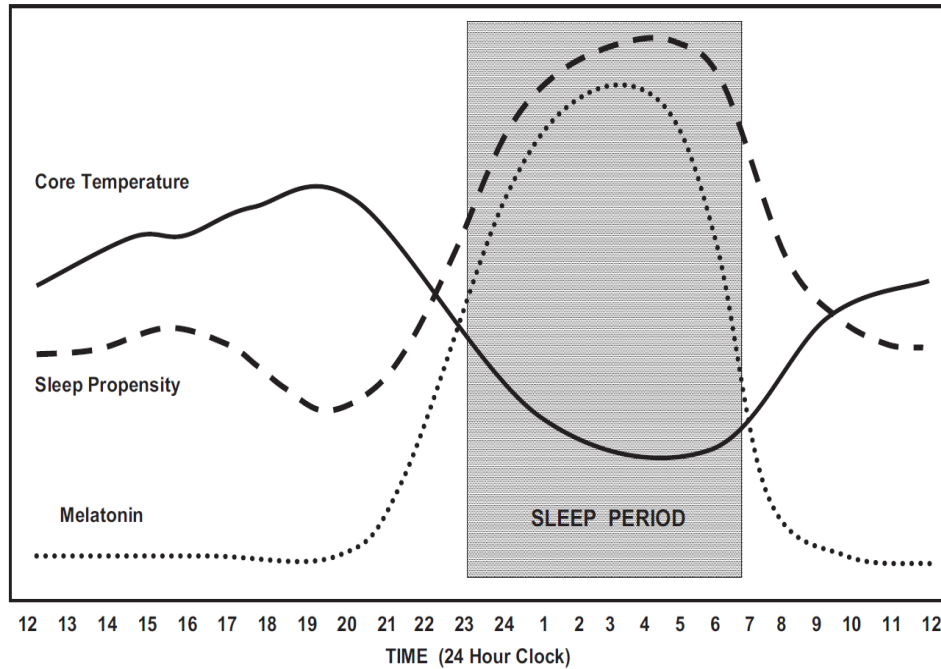
Circadin® –Prolonged release melatonin



Endogenous melatonin



서카딘: 서방형 멜라토닌: 수면유지문제의 중년, 자기 2시간 전에 복용



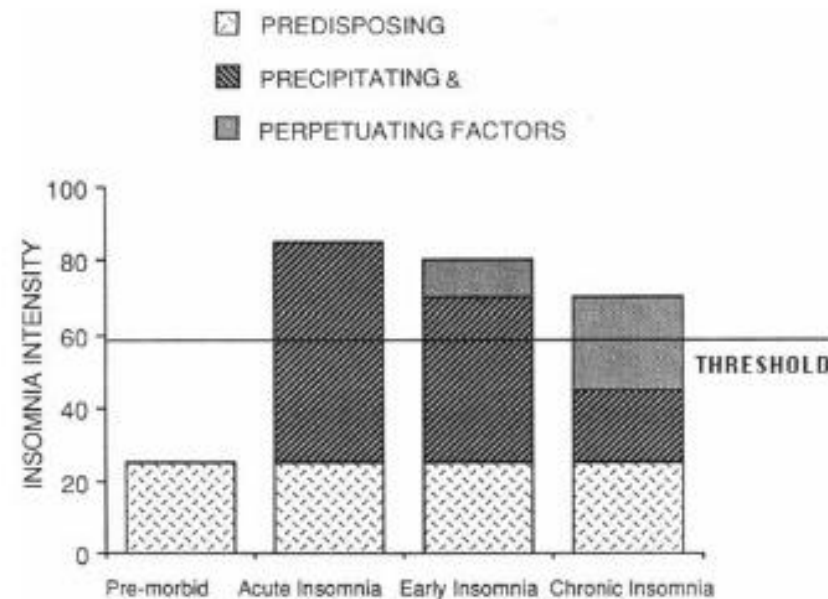
- 쉽게 잠 들지 못하는 경우
 - zolpidem IR/CR 혹은 benzodiazepines
 - 지연성 수면위상: melatonin 서방정
- 깊게 자지 못하는 경우
 - doxepine, trazodone
 - zolpidem CR 혹은 benzodiazepines
 - melatonin 서방정

45/여, 잠이 안온다. 로라반 먹은지 2년 되었다.

- 로라반1미리 먹은 상태에서
Time to Bed: 오후11시
Sleep time: 새벽1,2시-아침6시
S.L: 2-3시간, 당시에 불안 없다. RLS없다. 자려고 용쓰다. 지친다. 2,30분 마다 시계보면 짜증만 난다.
W.A.S.O: 5-6회
Restorative sleep: 없다
Daytime symptoms; 졸린다. 짜증 많아진다. 예민하다.
Snoring, Limb movement, Parasomnia: 없다
- 2017년 유방암 수술(병기:1a, BCS), 이후 항암4회, 방사선33회. 방사선 하면서 잠 안오기 시작했다.

- 그때 부터 로라반0.5미리 먹기시작했다. 곧 1미리 올렸다. 좀 자다가 올해(2019년) 들어서는 영 못 잔다. 타목시펜 복용하고 있다.
- 불면증/정신과 가족력 없다. 과거력 없다. 산후우울증 없었다. 생리전 증후군 심하지 않았다. 좀 예민한 편이다.
- 육아 스트레스 심하다, 화 자주 내게 된다. 직장생활 갈등있다. 한번씩 열이오르고 답답할 때가 있다.

- Predisposing: 여성, 예민 성향
- Precipitating: 유방암 치료 (방사선 치료 등), 타목시펜
- Perpetuating: SL동안 각성상태에서 누워있기, 시계보기, 로라반, 타목시펜



- 교육, 설명(초진시간 50분 소요)
로라반0.5로 줄이고 트라조돈25, 프리스틱(데스벤라팍신)50 시작 ---> 점차 조정해서 6주뒤에는 데스벤라팍신50 아침, 트라조돈25 자기전
매번 교육, 설명, 체크(재진시간은 10분 이내)

- 6주후 (4회째 방문)

SL: 2-30분

W.A.S.O: 2회

Sleep time: 11시-7시

Restorative sleep: 있다

낮동안 예민함 많이 줄었다. 편하다.

- cf) 앞의 50/M, MM환자는 매주 내원 8회. 1,2회기는 90분 소요,
그 후로는 40분 소요.