

전투피로 완화를 위한 정신약물의 활용에 관한 연구

Studies on Application of Psychoactive Drugs for Relieving of Combat Fatigue

김 동 수*

Dongsoo Kim

Abstract

Fatigue has been a common symptom of warfighters who were participated in the early morning hours, late night hours, and sustained operations. Continuous operations may disrupt circadian rhythm, resulting in impaired combat capability. It is important to enhance alertness and sleep quality of warfighters for maintaining combat capability. A number of anti-fatigue strategies are available including medications. Here in, the pharmacological countermeasures of combat fatigue have reviewed, and the direction of research in the pharmacological countermeasures against combat fatigue are proposed.

Keywords : Combat Fatigue(전투피로), Countermeasures(대처기술), Combat Capability(전투력), Alertness-enhancing Drugs(각성향상 약물), Modafinil(모다피닐), Amphetamine(암페타민)

1. 서론

참전 군인에게 공통적으로 나타나는 전장 스트레스와 전투피로는 전투력 약화와 임무수행 능력 저하의 원인이었다. 전투피로의 주요 원인 중의 하나인 수면 부족은 정신적으로나 육체적으로 개인이 발휘 할 수 있는 능력을 저하시킨다. 특히 정신적인 측면에서 수면부족은 각성유지에 어려움을 야기 할 뿐 아니라 임무수행을 위한 정신력이나 기억력에 장애를 유발한다. 그래서 일주성 주기에 맞추기 힘든 장시간의 작전에 참여하거나 임무수행으로 인한 수면부족 군인들에게

향정신성 약물의 사용은 어쩔 수 없는 선택이 되어 왔다. 특히 연장된 작전 중 조종사를 포함한 전투원들은 각성을 지속적으로 유지해야 하고 생물학적으로 요구되는 수면시간을 채울 수 없는 것이 현실이다. 비교적 짧은 시간에 이루어지는 작전이라 할지라도 작전시간은 일주성 주기가 보장되지 않는 늦은 야간 시간이나 이른 새벽에 많이 편성되어 수면장애를 겪게 되고 수면장애는 인지기능의 저하와 임무완수에 영향을 주게 된다. 수면장애에 의한 피로와 스트레스 완화를 위한 대처 방식은 우선 개인의 정신적 신체적 관리를 목표로 한 행동적 관리와 지휘 관리를 통한 전투원의 생리적 상태를 조절해 주는 것이 우선적 방법이나 전투임무의 지속시간과 인력관리 상 약물을 동원하여 피로감소와 전투력 향상을 도모해야 할 경우가 빈번하다. 약물은 수면부족이나 수면장애에 따른

† 2010년 5월 7일 접수~2010년 7월 23일 게재승인

* 공군사관학교(Air Force Academy) 기초과학과

책임저자 : 김동수(kimd@afa.ac.kr)

피로를 감소시키기 위한 진정수면제와 넓은 수면 주기 동안 각성 상태를 유지시켜주는 각성향상 약물로 나누어질 수 있다. 주요 전투원의 각성상태를 지속적으로 유지하고 인지기능의 저하를 막는 것은 임무완수와 직결되기에 참전 전투원에게 안전한 약물의 사용과 범위를 연구하는 것은 전쟁을 대비하는 국방과 학연구의 최우선 과제 중의 하나가 되어야 한다.

본 연구는 문헌에 의한 기초연구로서 현재의 의약학 발전을 토대로 전투력 보존을 위해 사용된 약물과 적용, 그리고 미래전에서 전투력 보존을 위해 사용 가능한 약물과 제한점을 분석 보고하기 위하여 수행되었다.

2. 전장에서 사용 가능한 향정신성 약물 (Psychoactive Drugs)

향정신성 약물은 크게 안정제(Tranquillizers), 진정제(Depressants), 흥분제(Stimulants), 그리고 환각제(Hallucinogens)로 구분 할 수 있다(Fig. 1). 그러나 이러한 구분은 일반적인 분류일 뿐 각각의 약물마다 효

능이 여러 가지 이고 서로 중첩되거나 연합되어 효능을 가지는 경우가 있다.

전장에서는 Downers와 Uppers가 각각 유용하게 사용될 수 있으며, 순차적으로 이용될 수 있고, 또한 연합영역에 있는 약물의 독립적 사용도 가능하다. 공포와 불안 그리고 지나친 긴장 상태의 이완을 위한 약물로 Depressants나 Tranquillizers가 사용 될 수 있으며, 피로나 스트레스, 우울상태를 개선하기 위해서 Stimulants, 특히 Eugeoics가 사용 될 수 있다. 또한 불안전하고 불규칙한 수면과 각성주기 개선을 위하여 Depressants 또는 Tranquillizers와 Stimulants가 번갈아 사용될 수 있다. 그러나 대부분의 향정신성 의약품은 정도의 차이는 있으나 의존성과 내성, 즉 중독성을 가지고 있어 반복사용이나 장기간 사용 시 문제를 야기 할 수 있다.

전투력 향상을 위해 사용된 약물의 역사는 구전되는 안데스 고대 문명에서 사용된 코카나무 잎이나 일 본제국 당시 가미가제 특공대에 사용된 것으로 알려진 히로뽕에서도 찾을 수 있다. 미군은 최근까지 전투력 유지를 위해 약물을 사용하기도 했다. UN연합군은 아프가니스탄 전쟁이 장기화 되면서 전투조종사에게

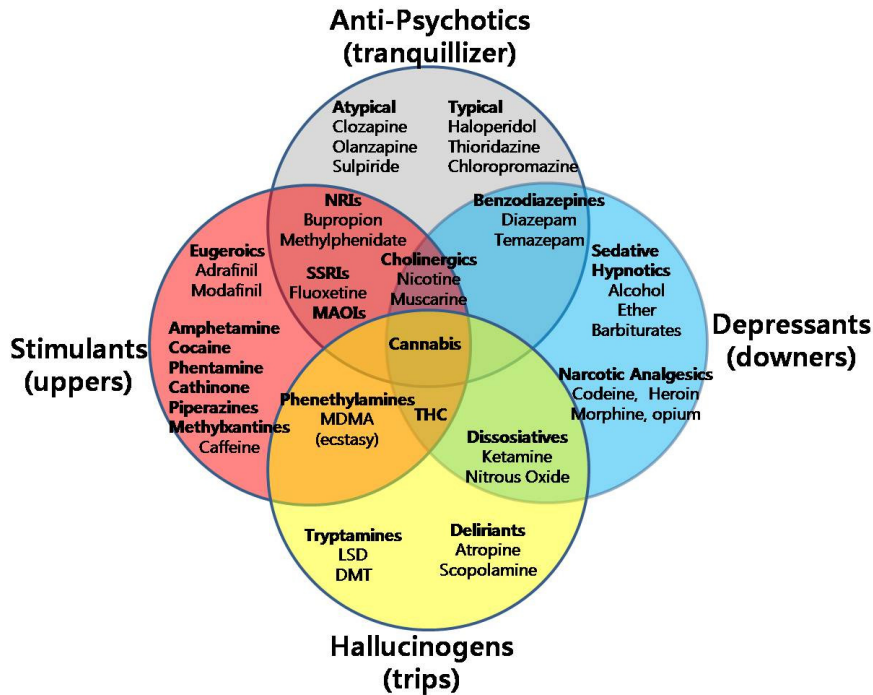


Fig. 1. 향정신성 의약품의 분류

항우울증 약물인 암페타민을 처방한 사실이 있으며, 이라크 전쟁에서 미군은 2005년 이후 장거리 폭격 임무 조종사와 전투지역 경계병에게 모다피닐(Modafinil)이라는 잠깨는 약(Waking Drug)의 제한적 사용을 승인한 바 있다.

가. 각성 증진을 위한 약물

각성 증진(Alertness-enhancing)을 위한 약물로는 신경자극제(Psychostimulants), 잠 깨는 약물(Wakefulness-promoting Agents), 항우울제(Antidepressants), 콜린에스터라제 저해제(Cholinesterase Inhibitors) 등이 사용될 수 있다. 항정신성 약물로서 가지는 부작용에도 불구하고 각성 증진 약물로 암페타민과 카페인이 전통적으로 사용되어 왔다. 여기에 Eugeoics로 알려진 모다피닐이 2003년에 각성 약물로 승인을 받고 상용화되었다.

암페타민은 페닐에틸아민(Phenylethylamine)계의 흥분제로 노어에피네프린과 도파민의 재흡수를 방해하여 흥분(각성)상태를 유지하고 신경세포의 소포(Vesicle)에 저장된 카테콜아민의 분비를 촉진하여 각성 상태를 유지시키나, 약효가 떨어졌을 때 우울이나 불안을 유발하는 부작용(Adverse Rebounding)이 있다^[20]. 약물로서 암페타민은 주의력결핍 과잉행동 장애(ADHD), 외상적 뇌 손상(Traumatic Brain Injury), 기면증, 만성피로 증후군 등에 처방되며, 불법적으로는 일시적 기분 상승이나 일상에서 각성 유지를 위해 사용된다. 신경계에서 주요 작용은 뇌의 보상회로(Reward Circuits)에 이루어지며 여기에는 신경전달물질 도파민의 신호전달이 연관된다^[11]. 암페타민이 전투력 향상을 위한 각성제로 최초 사용된 것은 2차 대전 중 영국군이었으며 아직도 미군은 전투수행 목적을 위해 사용을 승인하고 있다^[8]. 암페타민은 각성증진 효과와 유지에서 다른 약물보다 효능이 우수하여 사용되고 있으나 남용될 시 내성이 생기는 속도가 빠르고 의존성이 증대되는 마약이다^[21].

카페인은 메틸잔틴(Methylxantine)유도체로 오랫동안 인간의 항정신성 약물로 사용되어 왔다. 약리학적으로 카페인은 중추신경계와 대사작용 자극제(Stimulants)로 일상생활약제와 임상약물로 동시에 사용되어 신체적 피로 감소, 각성유지 등에 활용되고 있다. 카페인 캡슐은 수면부족으로 인해 피로가 누적된 사람의 무드를 향상시키고 업무집중도를 높였으며 과업에 대한 반응속도를 빠르게 하였다^[9]. 일상에서는 음료나 음식에

포함되어 각성을 유지하고 피로를 회복하는 물질로 선정되고 있으며, 의료용으로 약제화된 알약으로 판매되고 있다. 카페인의 각성 증진 효과는 암페타민에 비교하여 약하고 지속시간도 짧아 미군의 경우 승인을 하고 있지 않다^[8,19]. 보통 건강한 성인의 경우 반감기는 약 5시간이며 여자의 경우 피임약을 복용 중이거나 임신 중에는 반감기가 11시간까지 연장될 수 있다^[28]. 카페인의 주요작용 메커니즘은 아데노신 수용체의 길항제(Antagonist)이다^[10,12].

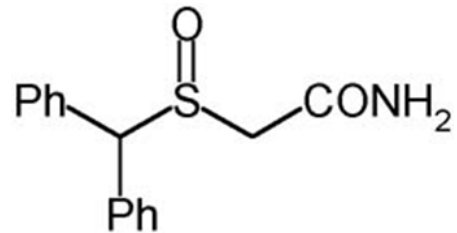


Fig. 2. 모다피닐 화학구조

잠 깨는 약으로 승인된 모다피닐은 각성도(Waking Effect)를 높이는 효과 이외에 기분향상(Mood-brightening)과 기억력 향상(Memory-improving) 효과도 보고되어 있다. 모다피닐은 수면부족 없이 정상적 생활을 하는 사람들에게 투여했을 때 과제 수행능력을 향상시켰으며 암페타민과 비교해서 더욱 효과적이었다^[25]. 또한 우울증으로 인한 무기력감과 피로도가 높은 사람에게 항우울제의 첨가약물로서 모다피닐이 처방되었을 때 피로해소와 항우울증에 시너지 효과가 있었다^[26]. 각성 효과 뿐 아니라 기분향상과 피로 경감 등의 작용은 모다피닐을 스트레스 완화를 통한 전투력 향상 약물로서의 가능성을 기대하게 한다. 모다피닐에 의한 각성도의 증진은 행동적 각성, 기능적 상태, 건강관련 삶의 질 증진으로 이어진다. 전쟁 참가와 전투 환경에의 노출에 의해 상승된 무기력과 피로 수준은 모다피닐에 의해 낮아질 수 있고 집중도의 증가, 반응성 증대로 전투력 및 임무수행 능력 향상, 그리고 개인의 만족도 증진과 활력 유지 등으로 이어질 수 있다. 그러나 전장 환경에 노출된 전투원과 같이 스트레스 상황에 노출된 상태에서 모다피닐의 효능에 대한 실험 연구가 적용되어야 하는데 신경면역학적 측면에서 연구된 것은 아직 없다. 잠깨는 약물에서 출발하여 기분향상과 기억력 향상 효과까지 알려지면서 생활 약제화하여 치매에 의한 기억력약화, 과잉행동장애(ADHD),

시차적응, 장기간 집중업무에 의한 피로감소 등을 위해 사용이 증가하고 있으나, 기면증 및 수면 중 무호흡 환자, 그리고 순환근로자(Shift Workers)에게만 처방이 제한되는 전문의약품이다. 모다피닐의 잠깨는 작용에 대한 정확한 메커니즘은 밝혀지지 않았다. 다만 모다피닐이 현존하는 항정신성 약물, 각성제와는 다른 양상을 가지진다고 알려져 있다. 그러나 최근의 연구에서 모다피닐도 중독의 가능성이 있음이 보고되었다^[24,32]. 모다피닐은 뇌의 오렉신(Orexins)이라 불리는 호르몬에 대한 반응이 증가하면서 불면성을 증가시킨다. 그러나 다른 의존성 약물들이 뇌에서 신경전달물질인 도파민의 신호전달체계에 민감성을 나타내는 것처럼 모다피닐도 도파민에 대한 민감성이 보고되고 있다. 실험동물연구에서 도파민 수용체가 부족한 동물은 이 약물에 대해 반응을 보이지 않았으며, 붉은 털 원숭이를 대상으로 한 연구에서 모다피닐은 뇌에서 도파민 수준을 상승시켰다. 또한 사람을 대상으로 한 실험에서 모다피닐은 뇌에서 도파민 수송체를 막아 시냅스의 도파민의 농도를 증가시켜 다른 각성 약물과 같은 반응성을 나타내었다^[32]. 위의 연구결과들이 중독 자체를 실험한 것은 아니어서 중독성의 확실한 증거는 될 수 없지만 가능성이 있음을 알리는 결과였으며 모다피닐의 장기 복용도 제한적으로 승인되어야 하는 근거가 되고 있다.

나. 전장 공포 및 불안 해소를 위한 약물

1, 2차 세계대전에서 보고된 심장증후군부터 걸프전 증후군까지 공통된 특징은 보고된 증상들의 유사성을 들 수 있다. 공통의 증상들인 피로, 두통, shortness of breath, 수면장애, 집중력 저하 등은 참전 군인들에게만 특이하게 나타나기보다는 오히려 정신적 스트레스를 많이 받는 사람과 외상 후 스트레스 증후군(PTSD)으로 고통 받는 사람에게 있어서 공통적으로 나타나는 증상들이란 것이다. 전쟁증후군은 또한 다른 전염성 질병이나 설사 등과 함께 오거나 시간적 간격을 두고 반복적으로 발생할 확률이 높은 것으로 보고되었다^[18]. 걸프전 증후군과 같은 정신적 스트레스는 질병의 진행에 영향을 주거나 전염성 병균에 대한 초기 저항력에 영향을 줌으로써 표면화 되었다. 또한 정신적 스트레스에 대한 민감도는 개인차가 크고, 다른 질병과의 시너지 효과까지 고려할 때 개인적 편차가 증폭될 수 있다. 공포와 불안 등 정신적 스트레스가 다른 질병과 연합되어 시너지 혹은 감퇴의 과정을 거치

며 다양한 병리적 증상으로 나타나고 약물의 처방도 사례마다 매우 다르게 적용되어 전쟁 공포, 불안 해소 약물은 보편화하여 설명 될 수 없다.

일반 불안장애 약물로는 SSRIs 계통의 Lorazepam, Citalopram이 있으며^[29], 기분 향상 효과가 보고된 Eugeoics와 Ampakine 계통의 모다피닐과 CX717의 사용도 고려 할 수 있다. 그러나 경계성 증상일 때 약물로서 정신적 스트레스를 완화하려는 시도가 없었고, 정신적 스트레스가 신체화하여 구체적 증상으로 나타날 경우 약물 처방 등 정신과적 처방이 되었으므로 전쟁참가에서 오는 불안이나 공포의 완화를 위한 약물의 적용은 아직 체계적이지 못하였다.

결론적으로 불안, 공포, 정신적 스트레스의 Countermeasures로 사용되는 보편적 약물은 없고 증상의 경중에 따라 개인별 치료에 의존한다. 공포와 불안 등에서 야기된 전장 스트레스를 위한 약물의 사용은 개인의 상태에 따라 달라지며 행동과 인지 개선 방법의 Countermeasures를 병행하는 것이 효과적일 수 있다.

3. 전투피로 대처를 위한 약물과 그 적용

가. 전투피로 Countermeasure로서 약물 사용

수면부족이나 수면장애에서 비롯된 전투피로의 대처 방법으로는 졸피뎀(Zolpidem), 잘레프론(Zaleplon), 테마제팜(Temazepam)과 같은 진정수면제와 연장된 각성 유지 시간으로 인한 피로의 해소에 도움이 되는 카페인, 암페타민, 모다피닐과 같은 각성향상 약물이 독립적으로 혹은 연합하여 사용 될 수 있다.

수면부족에 의한 전투피로를 해소하기 위해서 필요한 것이 숙면과 충분한 수면시간인데 숙면을 위해 필요한 것이 진정수면제(Hypnotics)이다. 진정수면제는 임무 시간 변경에 따른 수면시간 이동 시 임무 전과 후에 사용될 수 있으며 숙면을 취할 수 없는 전투 환경에서 피로 예방 차원에서 사용된다. 진정수면제 역시 중독성을 가지는 약물로 전투원의 휴식을 보장하는 좋은 방법은 아니나 숙면을 취하게 하여 피로를 경감하고 수면 후 각성 유지에 도움을 줄 수 있다. 이들 수면제는 반감기, 효능, 수면가능 시간 등을 고려하여 처방해야 하며 특성과 사용은 Table 1에 정리하였다.

Temazepam은 약효가 오래 지속되기 때문에 일주성

Table 1. 수면제의 종류와 사용

Generic name	Dosage	Ave. half-life	Recommended use	Need
Temazepam	15~30 mg	9 h	Sleep maintenance daytime sleep, prolonging sleep to avoid early morning awakening from jet lag/shift lag	Need an 8-h sleep period
Zolpidem	5~10 mg	2.5 h	Sleep initiation, intermediate-length naps, assisting early onset of sleep from time zone change	Need to have at least 4-6h of sleep
Zaleplon	5~10 mg	1 h	Sleep initiation, intermediate-short naps assisting early onset of sleep from time zone change	

주기를 넘어서는 시차변경이 있거나 임무변경 등으로 낮·밤이 바뀌고 줄어든 수면시간으로 고통 받을 경우 수면의 연장을 위해 좋은 약물이나 임무시간 조절과 같이 상대적으로 짧은 수면에는 적합하지 않다. 8시간 이하의 중간 정도 시간 동안 수면을 돕는 것은 Zolpidem이다. 장시간 임무수행 전 Zolpidem 사용에 의한 짧은 낮잠은 임무시간 동안 각성을 높여주는 효과가 있었다^[5]. Zaleplon은 매우 짧은 낮잠(1-2h)을 유도하는 약제로 유용하다. 이른 새벽 임무를 받은 전투원의 경우 이른 저녁잠이 오지 않을 때 수면 유도제로써 활용성이 높은 약물이다.

진정수면제와 함께 각성을 유지하거나 향상시키는 약물 또한 수면 부족으로 인한 피로를 경감시키는 약물로 사용되어진다. 전투 환경에서는 피로를 경감시키는 것과 각성을 향상시키는 것이 혼용되어 사용되고 있는 것 또한 사실이나 피로가 상승된 상태에서 각성제에 의한 각성유지는 피로감을 줄이고, 무드를 향상시켜 임무에 집중하게 할 뿐 아니라 자극에 대한 반응 속도를 높인다^[9]. 오랫동안 각성 향상 약물로 사용되어 온 암페타민은 스트레스 호르몬과 스트레스 반응에서 상승되는 모노아민류의 신경전달물질 분비를 증가시키고 스트레스 행동을 동반하게 하였다^[31]. 반대로 스트레스는 마약이나 항정신성 의존 약물을 강박적으로 사용하게 하거나 이미 끊은 약에 다시 사용하게 유도하는 상호 순환 자극 관계에 있기도 하다^[23]. 그러므로 각성 향상 약물은 스트레스 완화 보다는 피로감을 경감하기 위해 사용되어 왔다. 전통적으로 사

용되던 각성 향상 약물인 암페타민과 카페인, 그리고 새로이 개발된 모다피닐 모두 각성 효과가 입증되어 전투 환경에서 사용이 승인되어 있다^[4,17,19].

특히 모다피닐은 암 환자나 다발성 경화증 환자의 피로회복에서 효과가 있었고, 수면장애 없이 정상적인 생활을 하는 사람들에게 투여했을 때 과제 수행 능력을 향상시켰으며 암페타민과 비교했을 때 더욱 효과적이었다^[25].

수면부족 해소와 각성 유지를 위해서 모다피닐이나 카페인이 처방될 때 수면제, 졸피뎀에 의한 예방 수면이 모다피닐이나 카페인의 각성효과를 증진시켰다^[2]. 예비 수면이 향후 있을 수면부족을 보충할 수 있으며 각성제의 효능을 증진시키는 부가의 효과 있으므로 정상적인 예비수면이 곤란할 경우 약물을 사용한 강제 수면도 전투피로 대처의 한 방안이 될 수 있다.

미군은 전투원의 적정 휴식을 보장할 수 없는 임무수행 경우 각성 증진 약물 사용이 승인되어 있다. 승인약물은 암페타민과 모다피닐이며 카페인 음료에 포함된 카페인의 경우 제한하지 않으나 캡슐이나 알약으로 된 카페인 비행군의 승인을 받도록 하고 있다. 암페타민은 Dexedrine과 Dextrostat으로 상품화 되어 있으며 텍스토로암페타민(5~10mg)이 미국 육·해·공군에서 사용승인 되어 있다. 또한 미군에 의해 사용승인 되어 있는 모다피닐은 프로비질(Provigil), 비질(Vigil), 알러텍(Alertec)등으로 상품화 되어 있으며, 매 8시간 마다 200mg 알약이 처방 될 수 있으나, 하루 (24시간) 400mg을 초과 할 수 없도록 기준을 제공

하고 있다.

나. 전투력 보존을 위한 각성 향상 약물 효능 비교

전장에서 사용될 수 있는 암페타민, 카페인, 모다피닐에 대한 각성증진 효과와 부작용에 대한 비교를 Table 2에 정리하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 피로 감소나 각성 유지를 위한 정신자극제로서 암페타민, 모다피닐, 카페인을 44시간 각성유지 실험에서 각성 증진 효과와 지각능력 보존이 모두 우수하였으며, 각성유지 지속력에서는 암페타민, 모다피닐, 카페인 순이었고, 주관적 부작용 보고에서는 카페인, 암페타민, 모다피닐 순으로 모다피닐의 부작용 수준이 가장 낮았다. 또한 회복 수면에서는 암페타민만이 부작용을 나타내었다¹⁹⁾. 카페인에 의한 각성 증진은 남성이 여성보다 효과가 좋았으나 모다피닐에 의한 각성 효과는 남녀 차이가 없이 동일하게 효과적이었다¹⁹⁾.

Table 2. 세 가지 정신자극제의 각성 향상 약물로의 효능성 비교

구분	각성 증진	지각 능력	각성유지 (순위)	주관적부 작용 (순위)	회복 수면 부작용
암페타민	우수	우수	①	②	○
모다피닐	우수	우수	②	③	×
카페인	우수	우수	③	①	×

수면부족으로 각성제를 찾는 사용자들에게 선호도가 높은 것은 암페타민과 카페인과 비교하여 모다피닐이었으며 부작용의 수준도 낮았으나 모다피닐도 도스가 높아지면 회복기 수면에 장애가 있음을 보고한 사례가 있었다^{13,33)}. 회복 수면에 미치는 영향이 이후 인지적 집행기능에 영향이 있는지는 분명하지 않다. 회복기 수면에 장애를 겪는 경우 개괄적 사고력, 비판적 사고력, 계획수립, 판단력, 상황인식 등 집행기능에 영향을 주는지는 연구가 필요한 부분이다. 부작용이 상대적으로 많이 보고된 암페타민의 경우도 비교적 짧은 시간 단일 임무수행을 하는 헬리콥터 조종사에게는 부작용 없이 각성을 유지하는 약물로 사용 가능하였다⁴⁾. 그러나 64시간이 초과하는 임무에서 암페타

민의 지속사용은 조종사의 휴식관리 및 회복수면에 장애를 초래하였다⁶⁾.

각성 유지를 위해 세 가지 각성 증진 약물의 상대적 도스를 Table 3에서 비교하였다. 표시된 바와 같이 카페인 600mg, 암페타민 20mg, 모다피닐 400mg 이었다¹⁷⁾. 모다피닐 100mg은 37시간 동안 시뮬레이터 비행에서 각성유지를 효과적으로 할 수 없었다¹⁷⁾.

Table 3. 세 가지 각성증진 약물의 상대적 도스(dose) 비교

구 분	상대적 도스
암페타민	20mg
모다피닐	400mg
카페인	600mg

다. 각성 증진을 위한 약물의 조절과 효능 증진

약물에 의존하는 Countermeasures 사용 이전에 약물에 의존하지 않는 Countermeasures를 엄격히 적용하여 필요 할 때에 한정하여 약물을 사용함으로써 약물의 효능성을 높이고 약물 의존성을 최소화하는 체계를 갖추는 것이 중요하다. 미군의 경우 피로 Countermeasures를 세분화하여 적용하며 약물에 의한 Countermeasures 이전에 행동 및 관리 Countermeasures를 엄격히 이행토록 하고 있다. 약물에 의한 Countermeasures는 지휘관이나 군의관 수준에서 관리되고 승인되어야 하는 절차를 수립하고 있다. 전투피로 경감을 위한 약물 사용과 별도로 전투 중 전투 낮잠(Combat Napping), 조종석 낮잠(Cockpit Napping), 짧은 휴식(Activity Break), 간이침대 수면(Bunk Sleep), 교대 임무(Rostering), 조명조절(Lighting Control) 등의 피로 경감 Countermeasures를 시행한다⁸⁾.

또한 식품의약품안전청의 관리를 안 받아도 되는 약물 사용에 대한 규정도 정해 놓고 각성약물 사용 이전에 조절하고 있다. 전문 의약품이 아닌 대체물질로 수면 유도를 위해 사용되는 물질은 멜라토닌(Melatonin)이다. 멜라토닌의 복용은 시차적응을 돕고 낮 시간 수면을 돕는 역할을 하며 임무시간 변경에 따른 피로해소에 유용 할 수 있다^{1,3,22)}.

그 이외에 수면을 유도하는 물질로는 Valerians, Kava가 있다. Valerians와 Kava가 완전하게 안정성과 효능이 입증된 것은 아니지만 불면증이 약하게 있을 때

수면지연 시간을 단축하고 수면의 질을 향상시키는 것으로 보고되어 있다^{14,27)}. 또한 각성을 유도하는 물질로는 카페인이 있다. 카페인은 일상에서 사용되는 안전하고 유용한 물질이나 예민도에 있어 개인차가 많고 남용되었을 때는 탈수증상, 신경증, 흥분 등의 부작용이 일어날 수 있어 주의가 필요하다. 미군은 카페인을 정신 약물로의 사용을 승인하고 있지 않으나 식품과 음료에 포함된 카페인(Table 4)을 포함하여 알약 사용 등에 대한 사항을 규정화 하여 가이드라인을 제공하고 있다.

Table 4. 일상 음료에 포함된 카페인 함량

Product	Size, ml	Caffeine mg/L
Drip coffee	207	555 - 845
Coffee, decaffeinated	207	24-72
Coffee, espresso	44~60	1691~2254
Green tea	177	169
Coca-Cola	355	96
Mountain Dew	355	154

미군 규정은 각성상태를 최고조로 유지하기 위해 피로를 회피하는 행동을 지시하고, 장시간 임무나 반복임무에서 각성 약물을 사용해야 할 경우 낮 시간이나 이른 저녁 수면을 위해 그리고 회복수면 시 진정수면제를 제한적으로 사용하여 각성약물의 효용성을 상승시킨다. 또한 임무시간, 즉 피로의 수준을 고려하여 적정 약물의 종류와 범위를 정한다. 승인된 약물 중 효능이 우수하나 부작용 보고 빈도가 높은 암페타민은 상대적으로 단기간의 야간이나 연장 임무에, 모다피닐은 상대적으로 길게(24h) 연장되거나 반복된 임무에 처방하여 다량의 약물복용에 의한 부작용을 최소화하며 승인하는 절차를 규정화함으로써 약물의 효용성을 높여 사용하고 있다.

4. 전장 사용 약물 연구동향

각성 증진 약물은 미국 뿐 아니라 영국, 프랑스, 이스라엘에서도 연구가 진행되고 있으며, 모다피닐 연구에 관한 논문들이 최근 이들 국가에서 발표되고 있다.

미군에서 각성 약물로 승인된 것은 암페타민과 모다피닐인데 또 다른 약제를 지속적으로 찾고, 관련연구를 지원하고 있다. 미국의 경우 암페타민과 모다피닐은 NASA와 미 공군 산하 Countermeasures of Fatigue 부서에서 집중연구 중이며, 암파카인(Ampakine)으로 알려진 흥분성 신경전달물질 글루탐산의 AMPA 수용체에 강하게 작용하는 물질 연구를 미군의 DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency)가 2005년부터 지원하고 있다³⁴⁾. DARPA가 관심을 가진 물질은 CX717이었으며, CX717은 Cortex 제약사가 개발한 암파카인 중 CX-계열 약물로서 영장류까지는 각성향상은 물론 지금까지 각성향상 물질에서 확인 할 수 없었던 손상된 인지기능의 회복 기능까지 확인된 약물이었다¹⁵⁾. 그러나 CX717은 현재 사람에서는 인지기능 향상을 확인하지 못하고 있다. CX717은 독성시험을 마치고 ADHD와 알츠하이머 질환의 치료제로 승인을 요청하고 있으나 보류되어 있는 상태이다³⁴⁾.

단일 임무나 단 기간의 수면부족에 의한 피로감과 임무시간 동안 각성 향상을 위해 벤조디아제핀 계열의 진정수면제와 암페타민, 모다피닐 등의 각성향상 약물의 효능이 입증되고 사용 가이드라인이 수립되어 있으나, 이들 약물은 중증의 전장 스트레스로 인해 손상된 신경 생리적 변화와 손상된 인지기능 회복에는 미흡하기 때문에 뇌에서의 인지기능 회복을 위한 약제 개발에 관심을 가지고 있는 것으로 판단된다. 연구의 중점은 향후 약물에 의한 각성의 향상이나 피로 해소보다 인지기능 회복과 신경가소성(Neurological Plasticity)연구로 옮겨갈 것으로 예상된다. 다만 실행 부서인 각 군의 연구부서는 현재 승인된 각성제나 진정수면제의 사용기준을 좀 더 세분해서 적용하는 연구가 지속 될 것이다.

약물 자체 연구 차원에서는 중독성과 부작용이 없는 것으로 알려진 모다피닐 메커니즘 연구가 지속 될 것이다. 현재까지 모다피닐의 작용메커니즘으로 제안된 것은 알파-adrenergic 수용체를 통한 각성 증진 효과였다. 그러나 알파-adrenergic 수용체를 통한 각성 향상이나 유지가 뇌의 특정부위에 한정되는 이유를 명확히 설명 할 수 없었다. 또한 2009년에 발표된 Volkow의 논문은 집중적인 모다피닐 작용 메커니즘 연구가 개시 될 것임을 예고하고 있다. 모다피닐이 다른 상용 각성제처럼 도파민의 신호를 증폭시킨다는 결과를 보였기 때문이다^{24,32)}.

사용 가이드라인 수정을 위한 모다피닐의 연구도 지

속 될 것이다. 왜냐하면 모다피닐의 처방에서 도스와 빈도수에 대한 연구결과가 시뮬레이션마다 다른 결과를 나타내고 있고, Racemic 화합물인 모다피닐에는 R-enantiomer와 S-enantiomer가 50%씩 섞여 있는데 R-enantiomer가 각성 향상 지속시간이 더 긴 것으로 보고되었으며, R-enantiomer인 알모다피닐(Armodafinil)이 각성향상 약물로 상용화되었기 때문이다^[16,30].

5. 결론

전장피로나 스트레스는 더 이상 동기부여나 훈련 그리고 의지로 극복 될 수 없는 생리적 문제로 받아들여야 한다. 물론 같은 전장 환경에 노출되더라도 개인차가 현저하여 전장 스트레스나 피로에 의한 전투력 저하를 일률적으로 설명 할 수 없지만, 전투원 개인의 생존성을 향상시키고 전투력을 보존하기 위해 전투원의 휴식과 임무시간이 철저히 관리되고 일주성 주기(Circadian Cycle)가 급변하거나 임무 시간이 길어지고 반복 될 경우 약물에 의한 전투피로 Countermeasures 적용을 준비해야한다.

피로 해소와 경감, 그리고 스트레스 완화와 관련된 약물에 관한 연구는 국내에서는 전무하다. 전투력 보존과 향상을 위한 약물에 대한 기초 연구가 지속적 성과를 내고 현실 적용 가능한 연구개발로 이어지기를 기대한다.

후 기

본 연구는 국방과학연구소 기초연구지원사업의 지원으로 수행되었습니다.

Reference

- [1] Arendt J T, Skene D J, Melatonin as a Chronobiotic, *Sleep Med Rev*, 9, pp. 25~39, 2005.
- [2] Batéjat D, Coste O, Van Beers P, Lagarde D, Piérard C, Beaumont M, Prior Sleep with Zolpidem Enhances the Effect of Caffeine or Modafinil During 18 Hours Continuous Work, *Aviat Space Environ Med*. 77(5), pp. 515~25, 2006.
- [3] Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al, Effects of Exogenous Melatonin on Sleep : A Meta-analysis, *Sleep Med Rev*, 9, pp. 41~50, 2005.
- [4] Caldwell J A, Caldwell J L, Crowley J S, Jones H D, Sustaining Helicopter Pilot Performance with Dexedrine During Periods of Sleep Deprivation, *Aviat Space Environ Med*. 66(10), pp. 930~937, 1995.
- [5] Caldwell J A, Caldwell J L, Comparison of the Effects of Zolpidem Induced Prophylactic Naps to Placebo Naps and Forced Rest Periods in Prolonged Work Schedules, *Sleep*, 21, pp. 79~90, 1998.
- [6] Caldwell J A, Smythe N K, Leduc P A, Caldwell J L, Efficacy of Dexedrine for Maintaining Aviator Performance During 64 Hours of Sustained Wakefulness : A Simulator Study, *Aviat Space Environ Med*. 71(1), pp. 7~18, 2000.
- [7] Caldwell J A, Caldwell J L, Smith J K, Brown D L, Modafinil's Effects on Simulator Performance and Mood in Pilots During 37 h Without Sleep, *Aviat Space Environ Med*. 75(9), pp. 77~84, 2004.
- [8] Caldwell J A, Mallis M M, Caldwell J L, Paul M A, Miller J C, Neri D F, Aerospace Medical Association Aerospace Fatigue Countermeasures Subcommittee of The Human Factor Committee, Fatigue Countermeasures in Aviation, *Aviat Space Environ Med*. 80, pp. 29~59, 2009.
- [9] Childs E, de Wit H, Enhanced Mood and Psychomotor Performance by a Caffeine-containing Energy Capsule in Fatigued Individuals, *Exp Clin Psychopharmacol*. 16(1), pp. 13~21, 2008.
- [10] Daly JW, Jacobson KA, Ukena D, Adenosine Receptors : Development of Selective Agonists and Antagonists, *Prog Clin Biol Res*. 230(1), pp. 41~63, 1987.
- [11] Del Arco A, González-Mora JL, Armas VR, Mora F, Amphetamine Increases the Extracellular Concentration of Glutamate in Striatum of the Awake Rat : Involvement of High Affinity Transporter Mechanisms, *Neuropharmacology* 38(7), pp. 943~54, 1999.
- [12] Fisone G, Borgkvist A, Usiello A, Caffeine as a

- Psychomotor Stimulant : Mechanism of Action, Cell Mol Life Sci. 61(7~8), pp. 857~72, 2004.
- [13] Gill M, Haerich P, Westcott K, Godenick K L, Tucker J A, Cognitive Performance Following Modafinil Versus Placebo in Sleep-deprived Emergency Physicians : A Double-blind Randomized Crossover Study, Acad Emerg Med. 13(2), pp. 158~165, 2006.
- [14] Hadley S, Petry J J, Valerian. Am Fam Physician, 67, pp. 1755~1758, 2003.
- [15] Hampson R E, España R A, Rogers G A, Porrino L J, Deadwyler S A, Mechanisms Underlying Cognitive Enhancement and Reversal of Cognitive Deficits in Nonhuman Primates by the Ampakine CX717, Psychopharmacology 202(1-3), pp. 355~69, 2009.
- [16] Harsh J R, Hayduk R, Rosenberg R, The Efficacy and Safety of Armodafinil as Treatment for Adults with Excessive Sleepiness Associated with Narcolepsy, Curr Med Res Opin. 22(4), pp. 761~774, 2006.
- [17] Huck N O, McBride S A, Kendall A P, Grugle N L, Killgore W D, The Effects of Modafinil, Caffeine, and Dextroamphetamine on Judgments of Simple Versus Complex Emotional Expressions Following Sleep Deprivation, Int J Neurosci. 118(4), pp. 487~502, 2008.
- [18] Hyams, K C, Hanson, K, Wignall, F S, Escamilla, J, Oldfield, E C, The Impact of Infectious Diseases on the Health of US Troops Deployed to the Persian Gulf During Operations Desert Shield and Desert Storm, Clin, Infect. Dis., 20, 1497, 1995.
- [19] Killgore W D, Rupp T L, Grugle N L, Reichardt R M, Lipizzi E L, Balkin T J, Effects of Dextroamphetamine, Caffeine and Modafinil on Psychomotor Vigilance Test Performance After 44 h of Continuous Wakefulness, J Sleep Res. 17(3), pp. 309~321, 2008
- [20] Knapp, P, Amphetamine and Addiction, Journal of Nervous and Mental Disorders, 115, pp. 406~409, 1952.
- [21] Leith N, Kuczenski R, Chronic Amphetamine : Tolerance and Reverse Tolerance Reflect Different Behavioral Actions of the Drug, Pharmacol. Biochem. Behav., 15(3), pp. 399~404, 1981.
- [22] Lewy A J, Emens J, Jackman A, Yuhas K, Circadian Uses of Melatonin in Humans, Chronobiol Int 23, pp. 403~412, 2006.
- [23] Lu L, Shepard J D, Hall F S, Shaham Y, Effect of Environmental Stressors on Opiate and Psychostimulant Reinforcement, Reinstatement and Discrimination in Rats : a Review, Neurosci Biobehav Rev. 27(5), pp. 457~491, 2003
- [24] Madras, B. K. et al. J, Pharmacol, Exp. Therapeutics 319, pp. 561~569, 2006.
- [25] Makris A P, Rush C R, Frederich R C, Taylor A C, Kelly T H, Behavioral and Subjective Effects of D-amphetamine and Modafinil in Healthy Adults, Exp Clin Psychopharmacol, 15(2), pp. 123~133, 2007.
- [26] Menza M A, Kaufman K R, Castellanos A, Modafinil Augmentation of Antidepressant Treatment in Depression, J Clin Psychiatry. 61(5), pp. 378~381, 2000.
- [27] Monti J M, Primary and Secondary Insomnia : Prevalence, Causes and Current Therapeutics, Curr Med Chem Cent Nerv Syst Agents 4, pp. 119~137, 2004.
- [28] Ortweiler W, Simon H U, Splinter F K, Peiker G, Siegert C, Traeger A, Determination of Caffeine and Metamizole Elimination in Pregnancy and After Delivery as an in Vivo Method for Characterization of Various Cytochrome p-450 Dependent Biotransformation Reactions, Biomed Biochim Acta., 44(7~8), pp. 1189~1199, 1985.
- [29] Perkins A M, Ettinger U, Davis R, Foster R, Williams S C, Corr P J, Effects of Lorazepam and Citalopram on Human Defensive Reactions : Ethopharmacological Differentiation of Fear and Anxiety, J Neurosci. 29(40), pp. 12617~12624, 2009.
- [30] Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Effects of Armodafinil in the Treatment of Residual Excessive Sleepiness Associated with Obstructive Sleep Apnea /Hypopnea Syndrome : A 12-week, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study in nCPAP-adherent Adults, Clin Ther. 28(5), pp.

689~706, 2006.

- [31] Scholl J L, Feng N, Watt M J, Renner K J, Forster G, Individual Differences in Amphetamine Sensitization, Behavior and Central Monoamines, *Physiol Behav.* 96(3), pp. 493~504, 2009.
- [32] Volkow, N. D. et al, Effects of Modafinil on Dopamine Transporters in the Male Human Brain :

Clinical Implications, *JAMA* 301, pp. 1148~1154, 2009.

- [33] Wesensten N J, Effects of Modafinil on Cognitive Performance and Alertness During Sleep Deprivation, *Curr Pharm Des.* 12(20), pp. 2457~2471, 2006.
- [34] Wikipedia, "Cortex News & Events", <http://www.cortexpharm.com/html/news/06/06-21-06.html>, 2009.